

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten im Klinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin
Leiterin: Prof. Dr. M. Alexander

**Zur Frage des chronischen Leberschadens
nach akuter Virushepatitis unter besonderer
Berücksichtigung der Prednisolon-Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Dagmar Lebend
aus: Berlin

1985

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten im Klinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin

Leiterin: Prof. Dr. M. Alexander

Zur Frage des chronischen Leberschadens
nach akuter Virushepatitis unter besonderer
Berücksichtigung der Prednisolon-Therapie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Dagmar Lebend

aus: Berlin

Referent: Prof. Dr. M. Alexander

Korreferent: Prof. Dr. H. Menge

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1. März 1985

Gliederung

	Seite
1 Problemstellung	3
2 Literaturübersicht	4
2.1 Formen der Leberentzündung	4
2.1.1 Hepatitis A	4
2.1.2 Hepatitis B	4
2.1.3 Hepatitis Non-A, Non-B	5
2.2 Behandlungsmethoden der akuten Virushepatitis	6
2.2.1 Behandlung in den Jahren 1950 - 1980	6
2.2.2 Aktueller Stand der Hepatitisbehandlung	9
2.2.3 Zukünftige Möglichkeiten	10
2.3 Chronische Verläufe der Virushepatitis	11
2.3.1 Chronisch persistierende Hepatitis	11
2.3.2 Chronisch aktive Hepatitis	12
2.3.3 Zur Frage der chronischen Hepatitis nach akuter Virushepatitis	13
3 Eigene Untersuchungen	23
3.1 Ziel der Untersuchungen	23
3.2 Auswahl der Patienten	23
3.3 Untersuchungsmethodik	24
3.4 Sichtung von Krankenakten	27
4 Darstellung der Untersuchungsergebnisse	28
4.1 Angaben zum Patientengut	28
4.2 Auswertung der Krankenakten	31
4.3 Bewertung der Nachuntersuchungsbefunde	36
4.4 Fallgruppe 1	39
4.5 Fallgruppe 2	43
4.6 Fallgruppe 3	51
4.7 Fallgruppe 4	57

	Seite
5 Diskussion der Untersuchungsergebnisse	63
6 Zusammenfassung	73
7 Literatur	75
Anhang	83

1 Problemstellung

Die Virushepatitis ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Bis heute ist eine kausale Therapie dieser Erkrankung nicht möglich. Von Interesse, auch in sozialmedizinischer Hinsicht, sind die Prognose der Hepatitis und ihre Folgezustände. Die ätiologische Bedeutung dieser Krankheit für die chronische Hepatitis und die Leberzirrhose ist nicht umstritten.

In der Literatur herrschen teilweise unterschiedliche Auffassungen darüber, in welchem Umfang die akute Hepatitis in ein chronisches Leberleiden übergeht und welche Gründe hierfür anzuführen sind. Kontrovers wird die therapeutische Gabe von Kortikosteroiden bei akuter Hepatitis beurteilt.

Seitdem drei spezielle Formen der akuten Virushepatitis epidemiologisch und serologisch unterscheidbar sind, ist eine verbesserte und übereinstimmende prognostische Bewertung der einzelnen Hepatitisformen möglich.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Nachuntersuchung ehemals an akuter Virushepatitis erkrankter Personen, um die Häufigkeit posthepatitischer Spätschäden zu erfassen. Die Zeitspanne zwischen Erkrankung und Nachuntersuchung reicht dabei von 12 bis 21 Jahren.

Es soll im besonderen auf die Kortikosteroid-Therapie der akuten Virushepatitis eingegangen werden. Weiterhin wird versucht, diese Therapie in bezug auf Spätschäden an der Leber zu beurteilen.

2 Literaturübersicht

2.1 Formen der Leberentzündung

Zahlreiche Viren können die Symptome einer Hepatitis hervorrufen. Hierzu gehören Viren aus der Herpes-, Picorna- oder Toga-Gruppe. Auch medikamentös bedingte, alkoholtoxische, angeborene metabolische und mikrobielle Lebererkrankungen können entzündliche Erscheinungsbilder zeigen.

Unter Virushepatitis werden im allgemeinen nur die durch das Hepatitis A-Virus, das Hepatitis B-Virus und den Erreger der non-A, non-B Hepatitis verursachten Erkrankungen verstanden.

2.1.1 Hepatitis A

Der Erreger der Hepatitis A wurde 1973 von Feinstone /16/ entdeckt. Inzwischen sind Identität und Struktur des Erregers geklärt. Es handelt sich um ein etwa 28 nm großes Virus, das als Enterovirus Typ 72 den Picornaviren zugeordnet wird /39/. Die Durchseuchung mit dem weltweit verbreiteten Erreger ist besonders hoch in Ländern mit niedrigem hygienischen Standard. Die Infektion erfolgt vorwiegend auf fäkal-oralem Weg. Die Krankheit gilt als gutartig und zeigt in der Regel einen milden Verlauf. Äußerst selten ist die fulminante Verlaufsform. Besonders bei Kindern und Jugendlichen verläuft die Hepatitis A-Infektion in 50%-90% der Fälle asymptomatisch oder subklinisch.

2.1.2 Hepatitis B

Für die Hepatitis B wurden früher Bezeichnungen wie Serumhepatitis, Spritzengelbsucht, Hepatitis mit langer Inkubationszeit, Transfusionshepatitis oder postvaksinale Gelbsucht gebraucht. Die Art des Infektionsweges spiegelt sich zum Teil in dieser historischen Namensgebung wieder.

Von Blumberg /5/ wurde 1965 in Patientenseren ein Eiweißkörper,

das Australia-Antigen entdeckt und zwei Jahre später in ursächlichen Zusammenhang mit der Hepatitis B gebracht /6/.

Von Dane /10/ wurde 1970 eine kugelige Partikel beschrieben, die unter anderem das Australia-Antigen enthielt. Diese Dane-Partikel entspricht dem vollständigen Erreger der Hepatitis B und besitzt mehrere Antigene. Das Australia-Antigen ist ein Oberflächenprotein, auch HB_s-Ag genannt, das in verschiedene Subtypen unterteilbar ist. Der Kernkörper, Hepatitis Core-Antigen (HB_c-Ag) mit einer doppelsträngigen DNS sowie einer DNS-Polymerase und das Hepatitis Envelope-Antigen (HB_e-Ag) sind weitere Strukturproteine des Hepatitis B-Virus.

Diese insgesamt etwa 42 nm große Partikel wird zur Gruppe der DNA-haltigen Hepadna-Viren gezählt /39/. Parenterale sowie orale Infektionen sind bekannt, ebenso Infektionen durch sexuellen Kontakt. Der Krankheitsverlauf zeigt eine große Variationsbreite, die sich durch unterschiedliche Immunantworten auf die Virusantigene erklärt. So ist neben fulminanten Verläufen mit Leberzellnekrosen auch die klinisch unbemerkte stille Feilung möglich. Bei der Mehrzahl der Patienten heilt die Hepatitis B vollständig aus.

2.1.3 Hepatitis Non-A,Non-B

Das Wissen über die Hepatitis non-A,non-B ist derzeit noch gering. Aufgrund unterschiedlich langer Inkubationszeiten werden mehrere Erreger für diese Krankheit vermutet, deren Identifikation bislang nicht gelungen ist. Serologische Nachweismethoden stehen dem Kliniker noch nicht zur Verfügung, so daß die Diagnose dieser Hepatitisform eine Ausschußdiagnose bleibt.

Bemerkenswert ist der sehr hohe Prozentsatz der non-A,non-B Hepatitis nach Bluttransfusionen und Applikation von Gerinnungsfaktorkonzentraten. Mittlerweile gehören 90% der Transfusionshepatitiden in diese Gruppe /23,49/. Der klinische Verlauf ist meistens mild, es wurden jedoch auch fulminante Fälle beobachtet.

2.2 Behandlungsmethoden der akuten Virushepatitis

2.2.1 Behandlung in den Jahren 1950 - 1980

Im folgenden wird ein nach Jahrzehnten gegliederter Überblick über Behandlungsmethoden der akuten Virushepatitis von 1950 - 1980 gegeben. Dabei soll im besonderen auf die Kortikosteroid-Therapie eingegangen werden.

In den 50-iger Jahren waren spezifische Maßnahmen zur Behandlung der Virushepatitis nicht bekannt. Deshalb beschränkte man sich auf die Organschonung und versuchte zusätzlich die Heilungsbestrebungen des Körpers zu unterstützen. So wurde wegen der besseren Leberdurchblutung strenge Bettruhe bis zum Verschwinden des Ikterus verlangt /11/. Heiße feuchte Kompressen wurden auf die Leberregion gelegt.

Die verabreichte hochkalorische Diät war kohlenhydrat- und eiweißreich, aber fett- und kochsalzarm. Diese Diät sollte zu einer Glykogenanreicherung in der Leberzelle führen und die Resistenz gegen leberschädigende Noxen erhöhen.

Glukose- und Laevuloseinfusionen wurden allgemein befürwortet, da sie ebenfalls die Glykogenspeicherung in der Leber unterstützten.

An sogenannten Leberschutzmitteln wurden Methionin und Cholin verabreicht, denen eine entgiftende Funktion zugesprochen wurde. Über die Wirksamkeit von Vitaminkombinationen herrschten sehr unterschiedliche Auffassungen vor.

Bei ausgeprägtem Ikterus wurde die Gutzeitsche Durchspülung angewandt: Über eine Duodenalsonde wurden täglich 4 - 6 l einer 5% - 8-%igen Traubenzuckerlösung zusammen mit 2 g Kochsalz zugeführt. Dieser Duodenalsondentherapie wurde ein stark bilirubinsenkender Effekt zugeschrieben. Spülungen mit 25-%igen Bitterwasserlösungen kamen ebenfalls zur Anwendung.

Eine Isolierung der Kranken wurde empfohlen. Großen Wert legte

man auf eine sorgfältige Reinigung der Instrumente.

Das Kortison und seine Derivate waren in den 50-iger Jahren in die Hepatitistherapie eingeführt worden.

Angeregt durch Mitteilungen amerikanischer Autoren über die günstige Wirkung von Kortison auf den Ablauf der Virushepatitis, hatten Heilmeyer und Mitarbeiter /22/ eigene Erfahrungen mit der Kortison-Therapie gesammelt. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse befürworteten sie in der Veröffentlichung aus dem Jahre 1955 diese Therapieform grundsätzlich.

Weitere vergleichende Untersuchungen kamen zu optimistischen Ergebnissen. Es wurde die "außerordentlich günstige Wirkung der Prednisolontherapie auf das subjektive Befinden der Kranken" betont /3/. Außerdem wurde eine schnelle Rückbildung der Transaminasenaktivität beobachtet und ein rasches Abklingen des Ikterus /34/. Diese Wirkungen wurden durch den hemmenden Effekt der Kortison-Derivate auf den Entzündungsvorgang in der Leber erklärt. Weiterhin wurde durch diese Therapie eine Unterstützung der Entgiftungsfunktion der Leber vermutet. Eine gesteigerte Phosphorylierung sollte die Glukoseresorption fördern und damit eine Glykogenanreicherung in der Leberzelle bewirken.

Es wurden aber von Anfang an auch skeptische Meinungen geäußert. So sahen Siede und Klamp /56/ die Gefahr, daß eine zu starke Unterdrückung des Entzündungsvorganges die zelluläre Abwehrreaktion bremst, die Antikörperbildung behindert und so zur Resistenzbildung gegen den Erreger führen kann.

Sehr unterschiedlich wurde die Frage beurteilt, ob diese Therapie die Gesamtkrankheitsdauer verkürzt. Kühn und Baur /34/ konnten keine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts beobachten. In Heilmeyers Studie /22/ war die Gesamtkrankheitsdauer statistisch sicher verkürzt.

Es setzte sich dann die Ansicht durch, daß die Kortikosteroid-Therapie nur in schweren Fällen der akuten Virushepatitis indiziert ist, bei Verschlechterung des Zustandes und langwierigen

Verläufen. Bei leichten Fällen mit einem Serumbilirubinspiegel unter 10 mg/dl sprachen sich die meisten Autoren gegen eine Anwendung von Kortikosteroiden aus /62/.

So gab es auch Ende der 60-iger Jahre keine Behandlungsmethode der akuten Virushepatitis, "der nicht mit der gleichen Entschiedenheit widersprochen wurde, mit der sie auch propagiert wurde" /21/. Es kam nach wie vor eine symptomatische Basistherapie zur Anwendung, die in erster Linie Bettruhe und Diät umfaßte. Bei zahlreichen neueingeführten Medikamenten war die Leberwirksamkeit nicht hinreichend bewiesen /38/.

Zur Kortikosteroid-Behandlung mehrten sich die kritischen Stimmen. Der Eingriff in Immunisierungsvorgänge wurde negativ bewertet. Nach Absetzen der Kortikosteroide waren Rezidive beobachtet worden. Die schnelle Senkung der Serumbilirubinwerte wurde als "white washing effect" bezeichnet und die Verminderung der Transaminasenaktivität als "Transaminasenkosmetik". Demnach wurde die Steroidbehandlung auf sehr schwere Verläufe von akuter Virushepatitis beschränkt oder ganz abgelehnt.

Da es eine kausale Hepatitis-Therapie nicht gab, nahm die Prophylaxe an Bedeutung zu. Die Schutzimpfung wäre eine wirksame Maßnahme zur Verhütung dieser Viruskrankheit. Nach Entdeckung und Isolierung der Hepatitis A- und Hepatitis B-Erreger konnte man sich in den 70-iger Jahren verstärkt diesem Problem widmen.

Eine temporäre passive Immunisierung gegen die Hepatitis A gelang mit normalen Gammaglobulin-Präparaten. Für die passive Immunisierung gegen die Hepatitis B wurden aus Seren mit hohem Anti-HB_s-Titer spezielle Immunseren hergestellt. Zur Entwicklung von Impfseren für die aktive Immunisierung waren zunächst die Probleme der genauen Erregeridentifikation und der Erregervermehrung auf geeigneten Nährböden zu lösen.

Zur Frage der Kortison-Therapie bei schweren Verläufen von akuter Virushepatitis diskutiert Gregory /18/ in seiner Arbeit

aus dem Jahre 1981 Dosierungsmöglichkeiten und Zeitpunkt der Kortisongaben sowie die Nebenwirkungsrate. Er kommt zu dem Ergebnis, daß auf Kortisongaben verzichtet werden sollte, solange deren Effektivität nicht eindeutig belegt ist. Auch Ware et al. /60/ sehen in der frühzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden keinen Vorteil.

2.2.2 Aktueller Stand der Hepatitisbehandlung

Auch heute stehen zur Therapie der Virushepatitis spezifische Maßnahmen wie etwa ein antivirales Behandlungsschema nicht zur Verfügung. Nach wie vor wird Bettruhe und eine kalorisch ausreichende Diät verordnet. Leberschädigende Substanzen wie Alkohol und eine Reihe von Medikamenten /33/ sind streng zu meiden. Aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung werden Kortikosteroide bei der akuten Virushepatitis nicht mehr empfohlen /1/.

Die passive Immunisierung anti-HAV-negativer Personen gegen eine Hepatitis A erfolgt mit Standardimmunglobulinen, gegen die Hepatitis B mit der zweimaligen Applikation eines HB-Hyperimmunglobulins /49/. Für die aktive Immunisierung gegen die Hepatitis B-Infektion sind seit August 1982 in der BRD zwei Impfstoffe zugelassen, das amerikanische H-B-Vax und das französische Hevac B Pasteur.

Die Tatsache, daß das Hepatitis B-Virus bislang nicht auf Zellkulturen wächst, stand lange Zeit der Entwicklung eines Impfstoffes entgegen. Die hohe HB_s-Antigen-Konzentration im Blut von infizierten Personen wird nun zur Impfstoffherstellung genutzt. Durch Isolierung dieser Antigene aus dem Plasma von HB_s-Ag Trägern und anschließende Weiterbehandlung ist die Herstellung der Impfstoffe möglich, die von Müller /41/ näher beschrieben werden. Die Wirksamkeit und Unschädlichkeit der Impfstoffe ist von verschiedenen Autoren belegt /32,41/. Eine aktive Impfung gegen die Hepatitis A ist derzeit nicht möglich /49/, ebensowenig die Impfung gegen die non-A,non-B Hepatitis.

2.2.3 Zukünftige Möglichkeiten

Für die Hepatitisprophylaxe eröffnet die Gentechnologie neue Perspektiven. Durch diese Technik erscheint die Herstellung billiger und sicherer Impfstoffe möglich.

Aufgrund der inzwischen bekannten Aminosäuresequenz des HB_s-Antigens und seiner wichtigsten reaktiven Gruppen gelingt eine synthetische Produktion entsprechender Oligopeptide. Erste Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen, daß durch diese synthetischen Stoffe eine Antikörper-Produktion gegen das Hepatitis B-Virus induziert werden kann. Ebenso gelang die Produktion von HB_s-Antigen durch spezielle Bakterien /49/.

Zur aktiven Immunisierung gegen die Hepatitis A ist in den nächsten Jahren mit der Herstellung eines Impfstoffes zu rechnen. Nachdem es gelungen ist, das Virus auf Zellkulturen zu züchten, konnten erste inaktivierte und attenuierte Hepatitis A-Impfstoffe entwickelt werden. Ihre klinische Prüfung findet bereits in Feldversuchen statt. Gleichzeitig arbeiten Molekulargenetiker daran, virale Antigene aus Bakterien zu extrahieren /49/.

Bei der non-A,non-B Hepatitis ist eine Impfung nicht in Sicht. Zwar ist diese Hepatitisform auf Schimpansen übertragbar, die Erregeridentifikation ist aber noch nicht gelungen.

2.3 Chronische Verläufe der Virushepatitis

Der Begriff der chronisch-entzündlichen Lebererkrankung umfaßt Krankheiten unterschiedlicher Genesen. Das klinische Krankheitsbild ist vielschichtig.

Die chronische Hepatitis wurde zunächst als eine chronische Verlaufsform der Virushepatitis aufgefaßt. Kalk /25/ hatte bereits 1947 anhand fortlaufender Leberpunktionen den Übergang der akuten Virushepatitis in eine chronische Hepatitis beschrieben. Heute weiß man, daß neben der viralen Genese auch nicht-infektiöse Noxen eine chronische Hepatitis hervorrufen können /4/. Hierzu gehören Medikamente wie z.B. Oxyphenisatin, alpha-Methyldopa und Isoniazid. Zu den metabolischen Ursachen der chronischen Hepatitis werden Erkrankungen wie Morbus Wilson und alpha₁-Antitrypsin-Mangel gezählt. Bei einer weiteren Gruppe von chronischen Hepatitiden können Autoimmunphänomene beobachtet werden. Schließlich werden in der Literatur noch die kryptogenen chronischen Hepatitiden erwähnt, bei denen der auslösende Mechanismus nicht eruiert werden kann.

Da die Symptomatologie der chronischen Hepatitis uncharakteristisch ist, ermöglicht in der Mehrzahl der Fälle erst die Leberbiopsie die Typisierung der Lebererkrankung. Die Definition der chronischen Hepatitis stützt sich deshalb auf morphologische Kriterien. Es wird eine chronisch persistierende von der chronisch aktiven Hepatitis unterschieden.

2.3.1 Chronisch persistierende Hepatitis

Die chronisch persistierende Hepatitis zeigt im histologischen Bild minimale Veränderungen. Bei intakter Läppchenstruktur sind die chronisch entzündlichen Infiltrationen auf die Portalfelder beschränkt. Eine Fibrose fehlt oder ist nur gering ausgebildet. Nach Volmer et al. /59/ lassen sich drei Verlaufs-

formen der chronisch persistierenden Hepatitis abgrenzen. Typ 1a zeigt das Bild einer weitgehend abgeklungenen Virushepatitis. Typ 1b zeigt die portale chronische Entzündung ohne Fibrose, Typ 1c mit Fibrose. Beim Typ 1c ist der Übergang in eine chronisch aktive Hepatitis möglich, ansonsten ist die Prognose überwiegend günstig. Bei meist wenig ausgeprägten Beschwerden der Patienten ist laborchemisch die Aktivität der Transaminasen über Monate bis Jahre geringfügig vermehrt.

2.3.2 Chronisch aktive Hepatitis

In der Leberbiopsie finden sich bei der chronisch aktiven Hepatitis erhebliche chronisch entzündliche Infiltrationen periportal und auch auf benachbarte Läppchenbezirke übergreifend. Ganz entscheidend ist der Nachweis sogenannter Mottenfraßnekrosen, die durch die Destruktion von Hepatozyten in Leberläppchenrandgebieten entstehen. Die normale Läppchenarchitektur wird gestört. Ein stufenloser Übergang in die Zirrhose ist möglich.

Bianchi /4/ unterscheidet zwei Aktivitätsstufen: Die Aktivität a zeigt ausschließlich periportale Mottenfraßnekrosen, die Aktivität b zusätzlich periseptale Mottenfraßnekrosen.

Durch zusätzliche immunserologische und immunhistologische Untersuchungen wird eine weitere Differenzierung der chronisch aktiven Hepatitis möglich. Es lassen sich HB_s-Ag positive, HB_s-Ag negative autoimmune und non-A, non-B chronisch aktive Hepatitiden unterscheiden. Die Prognose der chronisch aktiven Hepatitis ist ohne Behandlung ungünstig.

Laborchemisch finden sich im Blut Erhöhungen des Gesamteiweiß, der Gammaglobuline und des IgG sowie gegebenenfalls auch antinukleäre Faktoren.

2.3.3 Zur Frage der chronischen Hepatitis nach akuter Virushepatitis

In diesem Kapitel wird eine Übersicht über den Erkenntnisstand der chronischen Hepatitis gegeben, der sich im Lauf der Jahre zum Teil erheblich geändert hat. So sind die Angaben verschiedener Autoren mit relativ großer Unsicherheit behaftet und häufig auch widersprüchlich. Erst in neuerer Zeit zeichnet sich ab, daß eine eindeutige Einordnung der Sachverhalte unter anderem durch verfeinerte Untersuchungsmethoden möglich geworden ist.

Zur Frage der Häufigkeit chronischer Verläufe nach akuter Virushepatitis finden sich in älteren Literaturstellen stark divergierende Prozentangaben und widersprüchliche Berichte. Dies ist durch die Unzulänglichkeit der damaligen Untersuchungsmethoden zu erklären. Die Diagnose der akuten Hepatitis wurde durch klinische und einige laborchemische Befunde sowie durch Verlaufsbeobachtungen gesichert. Die in den 50-iger und 60-iger Jahren labordiagnostisch angewandten Eiweiß-Labilitätsproben waren nicht leberspezifisch. Bei ihrer Beurteilung mußten zahlreiche andere Erkrankungen mitberücksichtigt werden. Eine präzise Differenzierung zwischen den einzelnen Hepatitisformen war zu dieser Zeit nicht möglich. Ebenso wurde eine histologische Verifizierung der Diagnosen nicht routinemäßig durchgeführt.

Die Tatsache, daß eine einheitliche Definition der chronischen Hepatitis fehlte, erschwerte die Beurteilung der chronischen Verläufe. So sprach Kalk /25/ im Jahre 1947 von chronischer Hepatitis epidemica im engeren Sinn nur bei Vorliegen der großen bunten Leber und der Höckerleber. Beckmann /2/ zählte zur chronischen Hepatitis nicht nur chronisch entzündliche Leberveränderungen, sondern auch das posthepatitische Syndrom und andere Restzustände. Benda hingegen, auf den die Autoren Klima et al. /28/ in ihrer Arbeit verweisen, rechnete zur

chronischen Hepatitis ausschließlich zur Zirrhose fortschreitende chronische Lebererkrankungen.

In einem Teil der Arbeiten finden sich keine Angaben über die Art der Behandlung der Hepatitis während des Klinikaufenthalts in bezug auf die Spätresultate. Auch wird nicht regelmäßig angegeben, wie lange die Erkrankung an akuter Hepatitis zurückliegt oder wie groß die Grundgesamtheit der nachuntersuchten Patienten ist.

Von Kalk /25/ wurde die atrophische Zirrhose der Leber und die grobknotige Atrophie mit Sicherheit als Folgekrankheit der Hepatitis epidemica angesehen. Durch Gabe massiver Dosen von Nebennierenrinden-Extrakten glaubte er bei schweren Fällen der akuten Hepatitis mit Übergang in die akute gelbe Leberatrophie einen therapeutischen Erfolg gesehen zu haben.

Kühn und Hitzelberger /35/ berichteten 1952 über die Nachuntersuchung von 300 Patienten, deren akute Hepatitis zwischen 1,5 und 10 Jahren zurücklag. 55% dieser Patienten gaben noch auf die Leber zu beziehende Beschwerden an, in 25% wurde ein pathologischer Leberpalpationsbefund erhoben. Bei den Blutuntersuchungen fiel die Häufigkeit des pathologischen Ausfalls der Eiweiß-Labilitätsproben auf. Die Autoren vermuteten, daß es sich bei diesen Befunden nicht um den Ausdruck einer chronischen Hepatitis handelte, sondern vielmehr um funktionelle Defektheilungen.

Klima und Rieder /28/ fanden in ihrer Studie von 1959, daß die akute Hepatitis binnen 6 Monaten in 78% der Fälle ausgeheilt war. Einen protrahierten Heilungsverlauf bis zu 2 Jahren zeigten 19% der Patienten. Ein Übergang in eine chronische Hepatitis wurde in 2,8% beobachtet; bei der Mehrzahl dieser Patienten war ein langsames Fortschreiten zur Zirrhose hin festzustellen.

In einer weiteren Arbeit /27/ betonen die gleichen Autoren die besondere Bedeutung der anikterischen Verlaufsform der akuten Hepatitis, bei der die Gefahr des Übergangs in eine chronische

Hepatitis sehr groß ist.

Boller und Partilla /7/ gehen in ihrer Nachuntersuchung, die sich auf den Zeitraum von 1 bis 3 Jahre nach der akuten Erkrankung bezog, auch auf die Art der Behandlung der Virushepatitis ein. Sie fanden, daß die Gruppe der ausschließlich mit Milch-Eiweiß-Wechseldiät und Bettruhe Behandelten in bezug auf Spätfolgen am besten abschnitt. Die Gruppe der mit Kortison behandelten Hepatitisfälle zeigte hingegen die größte Zahl pathologischer Leberbefunde.

Auch Seifert /51/ war von der Prednisolon-Therapie enttäuscht. In seiner Studie von 1961 bis 1966 waren nach einem Jahr 64% der akuten Hepatitisfälle ausgeheilt, nach 3 Jahren 90%. Eine chronische Hepatitis hatte sich in 2,4% der Fälle entwickelt, eine Leberzirrhose in 4,5%.

In einer anderen Arbeit zeigten Seifert und Dittrich /52/, daß von 381 bioptisch gesicherten Leberzirrhosen 25% retrospektiv auf eine Virushepatitis zurückführbar waren.

Stutz et al. /58/ gaben das Auftreten einer chronischen Hepatitis mit 4% an. Sie hatten 202 Patienten 1 bis 7 Jahre nach der akuten Hepatitis untersucht. Unter Berücksichtigung der Behandlungsart fanden sie zwischen der mit Steroidhormonen behandelten Gruppe und einer Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es war jedoch die Tendenz zu erkennen, daß die chronische Hepatitis nach Steroidtherapie häufiger auftrat .

Selmair et al. /54/ veröffentlichten 1969 Nachuntersuchungsergebnisse, die im Rahmen einer Dissertation erstellt worden waren. Von 394 Patienten wurden 1 bis 7 Jahre nach der akuten Hepatitis allerdings nur jene einer eingehenden Untersuchung zugeführt, die subjektive Beschwerden angaben. Unter diesen 222 Patienten fand sich in 3,6% eine chronische Hepatitis und in 0,8% eine Leberzirrhose. Die Ausheilungsquote wurde mit 93,6% angegeben.

Schneiderbaur und König /50/ vertraten die Ansicht, daß die Abheilung einer Virushepatitis ohne bleibende Veränderungen 80% beträgt und in 10% mit einer chronischen Hepatitis zu rechnen ist. In ihrer eigenen Untersuchung fand sich unter 421 Nachuntersuchten in 1,3% eine chronische Hepatitis und in 1,4% eine Leberzirrhose. Die Ersterkrankung ihrer Patienten lag zum Teil fast 20 Jahre zurück.

Aufgrund der Erkenntnis, daß mit Hilfe von Labortests und des Lebertastbefundes die Abheilung einer Virushepatitis nicht mit ausreichender Sicherheit erfaßt werden konnte, hatten sich biopsische Kontrollen mehr und mehr durchgesetzt. Zur besseren Verständigung war im Rahmen der European Association Study of the Liver (EASL) die Einteilung der chronischen Hepatitis in chronisch persistierende Hepatitis (CPH) und chronisch aktive Hepatitis (CAH) empfohlen worden (19). So wurden in den folgenden Literaturberichten präzisere Angaben über die Art der chronischen Verläufe nach einer Virushepatitis gemacht.

Fleischmann /17/ berichtete 1970 über katamnestische Erhebungen an 579 Kindern und Erwachsenen 5 Jahre nach Erkrankung an Hepatitis infektiosa. Eine CAH zeigte sich im Gesamtbeobachtungsgut in 1,2%. Bei selektiver Betrachtung der Erwachsenen fand sich in 4,9% eine histologisch gesicherte CAH und in 0,17% eine CPH. Unter Einschluß von 6 Erwachsenen mit histologisch nicht gesicherten klinisch pathologischen Leberbefunden erhöhte sich die Zahl der chronischen Verlaufsformen auf 7,7%. Die Untersuchung bestätigte die klinische Erfahrung der deutlich besseren Heilungstendenz der Hepatitis im Kindesalter.

Ewers und Mitarbeiter /15/ konnten in einer prospektiven Studie 102 Patienten über 1 bis 4,5 Jahre beobachten. Die Studie ergab, daß 89% der Hepatitiden folgenlos ausgeheilt waren. Ein Übergang in ein chronisches Leberleiden fand sich in 4,9% der Fälle. Davon zeigte ein Patient eine CPH, drei Patienten eine CAH und ein Patient eine Leberzirrhose. Die in dieser Arbeit tabella-

risch zusammengestellten Literaturangaben über die Häufigkeit der chronischen Hepatitis nach akuter Virushepatitis streuen zwischen 0% und 18%.

Nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren waren in der Untersuchung von Eisenburg und Christoforis 77,5% der 320 Hepatitisfälle ausgeheilt /14/. Eine CAH trat in 3,7% der Fälle auf, eine CPH in 3,4% und eine Zirrhose in 2,8%. Die Autoren hoben bestimmte Risikofaktoren hervor, die den Übergang in ein chronisches Leberleiden begünstigen.

Im Jahre 1975 berichtete Mörl /40/, daß im Rahmen einer Dissertation 355 Patienten 3 bis 12 Jahre nach der Hepatitis-erkrankung untersucht worden waren. Das Auftreten der CAH wurde mit 0,6% angegeben, das der CPH mit 3,9% und der Leberzirrhose mit 0,25%. In einer weiteren Untersuchungsreihe waren 62 Patienten beobachtet worden. Ein Drittel dieser Hepatitisfälle war bereits nach 6 Wochen ausgeheilt, die restlichen nach 26 Monaten, ausgenommen ein Fall von CAH. Die von diesem Autor zusammengestellten Literaturangaben zur Frage der chronischen Hepatitis nach akuter Virushepatitis liegen zwischen 1,5% und 15%.

Von Brauner und Leupold /9/ waren 789 Patienten, die 1963 bis 1973 an akuter Hepatitis erkrankt waren, mindestens ein Jahr lang beobachtet worden. Bei 93% dieser Patienten war die Leberentzündung ausgeheilt. Folgezustände im Sinne einer CPH zeigten 1% der Patienten, einer CAH 0,17% und einer Zirrhose 0,34% der Patienten. Der Leberzirrhose bei zwei Frauen war eine CAH vorausgegangen.

Nach der Einführung geeigneter serologischer Untersuchungsmethoden konnte eindeutig zwischen der Virushepatitis A und -B differenziert werden. Die folgenden Literaturberichte befassen sich mit der Prognose und den Folgezuständen der einzelnen Formen der Virushepatitis.

Dölle /12/ schrieb in seiner Arbeit, daß 93% der Kranken mit Virushepatitis nach 13 Monaten ausgeheilt seien. Die CPH würde nach Hepatitis A und -B gleich häufig entstehen. Mit dem Auftreten einer CAH müsse nach Hepatitis B in 7% bis 10% der Fälle gerechnet werden. Patienten, die während der akuten Krankheitsphase mit Steroiden behandelt werden, würden häufiger eine chronische Hepatitis entwickeln. Aus der Arbeit wird nicht bekannt, auf welche Quellen oder Untersuchungen sich diese Ergebnisse stützen.

In einem Zwischenbericht aus dem Jahre 1976 über die DFG-Studie "Akute Virushepatitis" /24/ wurde ausgeführt, daß ein Jahr nach der akuten Hepatitis in 8,5% chronische Verläufe aufgetreten waren und 7,5% der Fälle eine protrahierte Verlaufsform zeigten. Unterschiedliche Spätprognosen für die Hepatitis A und -B zeichneten sich nicht ab.

Redeker /47/ fand in seiner Studie in 10% einen Übergang der akuten Hepatitis B in Chronizität.

Müller et al. /42/ geben 6,7% chronische Verlaufsformen an. In ihrer Untersuchung zeigten 7 von 105 Patienten zwei Jahre nach der akuten Erkrankung eine chronische Hepatitis.

Norkrans und Mitarbeiter /44/ hatten 440 Patienten mit HB_s-Ag positiver Hepatitis über 1 bis 5 Jahre kontrolliert. Innerhalb von 4 Monaten waren 90,2% der Hepatitiden ausgeheilt. In 6,4% zeigte sich eine CPH, in 3,4% eine CAH, wobei die CAH in 1,1% in eine Leberzirrhose überging. Auffällig war, daß die chronischen Verläufe bei Männern deutlich häufiger auftraten als bei Frauen. Ein Teil der Patienten war mit Prednisolon behandelt worden. Anhand ihrer Untersuchungsergebnisse gelangten die Autoren zu der Ansicht, daß die Kortikosteroid-Therapie nicht zu einer HB_s-Antigenämie oder zu chronischen Verläufen prädisponiert.

Zu demselben Ergebnis kamen auch Lešnicár et al. /37/, die 161 Patienten 1 bis 5 Jahre nach einer Hepatitis B untersucht hatten. Bei 31 Patienten war in der akuten Krankheitsphase Prednisolon verabreicht worden. Eine persistierende HB_s-Anti-

genämie zeigten 6,5% dieser Patienten, während bei den anderen Patienten das HB_s-Ag in 13,8% positiv war. Unter Steroidtherapie war in 6,5% ein chronisches Leberleiden aufgetreten, bei nichtmedikamentöser Hepatitisbehandlung in 20% der Fälle. Aus der Gesamtzahl der Patienten gab es in 6,8% eine fokale CPH, in 5% eine CPH und in 3,1% eine CAH.

Sherlock /55/ hingegen schrieb in ihrer Arbeit, daß die Behandlung der akuten Hepatitis B mit Kortikosteroiden möglicherweise zur Chronizität prädisponiert.

Auch Dudley et al. /13/ glaubten aufgrund ihrer Untersuchung, daß chronische Verläufe der Hepatitis B durch Steroidanwendung begünstigt werden.

Singeisen und Mitarbeiter /57/ vertraten dieselbe Ansicht. Sie erläuterten in ihrer Arbeit, daß die Kortikosteroide durch Beeinträchtigung der natürlichen Immunität die vollständige Viruselimination behindern. Diese ist jedoch Voraussetzung für die definitive Ausheilung der Hepatitis. Anhand von 8 Patienten dokumentierten die Autoren mittels Verlaufsbiopsien den Übergang der akuten in eine chronische Hepatitis unter Steroidtherapie.

Platzler und Mitarbeiter /45/ bewerteten die Steroidanwendung ebenfalls negativ. Sie hatten 33 Patienten mit HB_s-Ag negativer und 56 Patienten mit HB_s-Ag positiver Hepatitis einer Nachuntersuchung unterzogen. Ein Teil der Patienten war mit Methylprednisolon behandelt worden. Die Untersuchungsergebnisse belegten, daß nach Steroidtherapie in der akuten Phase der Hepatitis B häufiger eine Antigenpersistenz zu finden war. Signifikante Unterschiede in der Spätprognose der HB_s-Ag negativen und -positiven Hepatitis fanden die Autoren nicht.

In neuesten Literaturstellen wird die chronische Infektion nach Hepatitis B übereinstimmend mit etwa 5% bis 10% angegeben. Rüger und Fleckenstein /49/ nennen 10%, Selmair und Mitarbeiter /53/ zwischen 3% und 8% sowie Hubert et al. /23/ einen Prozentsatz von 10% chronischer Verläufe.

Verglichen mit der Hepatitis B besteht bei der non-A,non-B Hepatitis eine deutlich höhere Tendenz zum Übergang in chronische Verlaufsformen. Die Mitteilungen in der Literatur variieren hier erheblich. Es werden Prozentwerte zwischen 8% und 62% angegeben /43/.

Von Knodell et al. /29/ waren 44 Posttransfusionshepatitiden als non-A,non-B Hepatitiden eingestuft worden. Zehn dieser Patienten zeigten nach 12 bis 36 Monaten weiter pathologische Enzymwerte bei der Blutuntersuchung. In 8 Fällen konnte histologisch eine CAH nachgewiesen werden. Je einmal fand sich eine inaktive Zirrhose der Leber und eine CPH. Nur 3 Patienten zeigten auch klinische Symptome.

Bei 5 von 40 Patienten mit non-A,non-B Hepatitis stellten Müller et al. /43/ zwei Jahre später ein Befundmuster fest, das einer chronischen Hepatitis entsprach.

Rakela und Redeker /46/ berichten, daß 90% der Posttransfusionshepatitiden in den USA durch eine non-A,non-B Hepatitis verursacht werden. In der von ihnen genannten Literatur wird der Übergang in chronische Verläufe mit 33% bis 46% beziffert. Die Autoren selbst hatten 45 Patienten mit non-A,non-B Hepatitis über 1,5 bis 6 Jahre beobachtet. Es fanden sich 4 Fälle von CAH, alle im Rahmen einer Posttransfusionshepatitis und 14 Fälle von CPH.

Rüger et al. /49/ erläutern, daß bei der non-A,non-B Hepatitis mit kurzer Inkubationszeit in 50% bis 80% ein chronischer Verlauf resultiert, während die Erkrankung mit langer Inkubationszeit in etwa 20% chronisch wird.

Selmaier et al. /53/ nennen bis zu 50% häufig blande chronische Verläufe.

Bei der Hepatitis A sind chronische Verlaufsformen nicht bekannt /23,49/. Es konnten weder Übergänge in eine chronische Hepatitis, noch ein Carrier-Status nachgewiesen werden /30,53/. Auch die Beobachtungen von Müller et al. /42/ stützten diese These, daß die Hepatitis A keine Entwicklung zur chronischen

Lebererkrankung zeigt. Sie konnten zwei Jahre nach der akuten Infektion bei 29 Patienten keine Hinweise auf Chronizität finden.

Routenberg und Mitarbeiter /48/ berichten in einer Studie über den Ausbruch einer Hepatitis A-Epidemie unter Marine-Soldaten. Ein Übergang in chronische Verlaufsformen wurde nicht beobachtet.

Tabelle 1 zeigt in einer Übersicht Zahlenangaben der verschiedenen Autoren über die Häufigkeit chronischer Verläufe nach akuter Virushepatitis. In der Darstellung wird unterschieden hinsichtlich Art der akuten Erkrankung, Zahl der nachuntersuchten Patienten sowie Form der chronischen Hepatitis.

Einige Autoren machen zwar Angaben über die Anzahl chronischer Verläufe, jedoch nicht über die Ausheilungsquote. Dies läßt darauf schließen, daß eine erhebliche Unsicherheit bezüglich solcher Angaben besteht.

Es bedeuten die Abkürzungen in der Tabelle:

- VH - Virushepatitis
- HB - Hepatitis B
- NANBH - non-A,non-B Hepatitis
- CH - chronische Hepatitis
- CPH - chronisch persistierende Hepatitis
- CAH - chronisch aktive Hepatitis
- LZ - Leberzirrhose
- phHbi - posthepatitische Hyperbilirubinämie
- CPHf - chronisch fokal persistierende Hepatitis
- tox.LS - toxische Leberschäden

Autor	Patienten n	Erkrankung	ausgeheilt %	CH %	CPH %	CAH %	LZ %	Bemerkungen
Brauner /9/ Döller /12/ Eisenburg /14/ Ewers /15/ Fleischmann /17/ Klima /28/ Mörl /40/ Schneiderbauer /50/ Seifert /51/ Selmair /54/ Stutz /58/	789 320 102 579 327 355 421 332 394 202	VH VH VH VH VH VH VH VH VH VH VH	93 93 77,5 89,2 97,2 90 93,6	2,8 1,3 2,4 3,6 4	1 7 3,4 0,98 0,17 3,9	0,17 0,3 3,7 2,9 1,2 0,6	0,34 0,5 2,8 0,98 0,25 1,4 4,5 0,8	1% phthbi 1,6% bleibende CH 4,6% bleibende CH 5,9% phthbi 5% phthbi 3,1% phthbi 2% phthbi
Lešničar /37/ Müller /42/ Norkrans /44/ Platzner /45/ Redeker /47/	161 105 440 56 429	HB HB HB HB HB	82,6 93,3 90,2 94,6 90	6,7	5 6,4 1,8 6,9	3,1 3,4 1,8 3	1,8	6,8% CPHF
Knodell /29/ Müller /43/ Rakela /46/	44 40 45	NANBH NANBH NANBH	82,5 60	12,5	2,3 31	18 8,8	2,3	5% tox. LS

Tabelle 1: Literaturangaben über die Häufigkeit chronischer Leberleiden nach akuter Virushepatitis

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Ziel der Untersuchungen

Die eigenen Untersuchungen zielen darauf ab, ehemals an Virushepatitis erkrankte Personen auf Spätschäden an der Leber zu untersuchen, die ätiologisch auf die akute Hepatitis zurückzuführen sind.

Dabei werden an die Untersuchungsmethodik folgende Anforderungen gestellt:

1. Es sollen möglichst viele Patienten untersucht werden, um statistisch gesicherte Aussagen treffen zu können.
2. Die Diagnostik soll so umfassend sein, daß ein Leberschaden eindeutig feststellbar oder ausschließbar ist.
3. Bei vorhandenem Leberschaden soll die Ätiologie geklärt werden.

Weiterhin soll beurteilt werden, ob die bei einem Teil dieser Patienten durchgeführte Kortikosteroid-Therapie der akuten Hepatitis den Verlauf der Erkrankung hinsichtlich chronischer Leberschäden nachteilig beeinflußt hat.

3.2 Auswahl der Patienten

Aus vorhandenen alten Stationsbüchern und der Patientenkartei der Infektionsabteilung des Universitätsklinikums Charlottenburg wurden diejenigen Patienten ermittelt, die in den Jahren 1960 bis einschließlich 1969 stationär wegen einer akuten Virushepatitis behandelt worden sind. An diese Personen erging eine schriftliche Einladung zu einer Nachuntersuchung (siehe Anhang 1).

3.3 Untersuchungsmethodik

Zu Beginn der Nachuntersuchung steht die ausführliche Erhebung der Anamnese. Hierzu wurde ein spezieller Anamnesebogen entworfen (siehe Anhang 2). Er enthält gezielt Fragen nach Beschwerden und Symptomen, die Hinweise auf eine Lebererkrankung sein können. So wird zum Beispiel nach Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, nach Ernährungsgewohnheiten und der Verträglichkeit bestimmter Speisen und Alkohol gefragt sowie nach Veränderungen des Körpergewichts und nach Hauterscheinungen wie Juckreiz und Blutungsneigung.

Weiterhin soll im Anamnesegespräch geklärt werden, ob der Patient leberschädigenden Noxen ausgesetzt war oder noch ist. Besonders wird hier der Frage nach regelmäßig eingenommenen Medikamenten sowie der Alkoholanamnese nachgegangen. In diesen Fragenkomplex gehen auch eine mögliche berufliche Exposition, Narkosen und Vergiftungen ein.

Durch das Gespräch soll ein Eindruck der Persönlichkeit des Patienten entstehen und die sehr wichtige Kooperativität für die weiteren Untersuchungen gewonnen werden.

Auch für die körperliche Untersuchung wurde ein spezieller Untersuchungsbogen angefertigt (Anhang 3). Neben allgemein üblichen Untersuchungen wird eine sorgfältige Inspektion der Haut auf Leberhautzeichen und der Hautanhangsorgane vorgenommen. Bei der palpatorischen und perkutorischen Untersuchung der Leber werden die Lebergrenzen, ihre Oberfläche und Konsistenz sowie die Druckempfindlichkeit beurteilt.

Bei allen nachuntersuchten Patienten sind umfangreiche laborchemische Tests des Blutes und des Urins durchgeführt worden. Die Blutabnahme erfolgte bei Nüchternheit des Patienten morgens zwischen 8 Uhr und 10 Uhr.

Nachfolgend sind in Tabelle 2 die Blut- und Urinuntersuchungen, die jeweils im Labor des Klinikums Charlottenburg durchgeführt wurden, mit Angabe der Normalwerte und Maßeinheiten aufgelistet.

Tabelle 2: Normalwerte und Maßeinheiten

Glukose im Plasma (Gluk.i.P.)		55 - 110	mg/dl
Eisen im Plasma (Fe i.P.)		7.0- 30	µmol/l
Cholesterin im Plasma (Chol.i.P.)	w	90 - 250	mg/dl
	m	90 - 270	mg/dl
Triglyceride im Plasma (Trigl.i.P.)		75 - 175	mg/dl
Gesamtbilirubin im Plasma (Bili.i.P.)		0.2- 1.0	mg/dl
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	w	5 - 18	U/l
	m	5 - 21	U/l
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	w	5 - 19	U/l
	m	5 - 23	U/l
gamma-Glutamyltransferase (GGT)	w	4 - 18	U/l
	m	6 - 28	U/l
Lactat-Dehydrogenase (LDH)		120 - 240	U/l
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	w	bis 3	U/l
	m	bis 4	U/l
Pseudocholinesterase (PCHE)		3000 - 9300	U/l
alkalische Phosphatase (alk.Ph.)		60 - 180	U/l
Gesamteiweiß im Serum (ges.Eiw.)		6,5- 8.0	g/dl
Elektrophorese des Eiweiß:			
Albumine (Alb.)		55 - 68	rel.%
alpha-1 Globuline		2 - 4	rel.%
alpha-2 Globuline		5 - 10	rel.%
beta-Globuline		9 - 14	rel.%
gamma-Globuline		11 - 19	rel.%
Immunglobuline im Serum (Ig)		800 - 1800	mg/dl
IgG		800 - 1800	mg/dl
IgA		90 - 450	mg/dl
IgM	w	70 - 350	mg/dl
	m	60 - 280	mg/dl
Fibrinogen im Serum		2,0- 4,0	g/l
Thromboplastinzeit (TPZ)		75 - 140	%

Thrombocyten (Thromb.)		150000 - 400000 / μ l	
Erythrocyten (Ery.)	w	3,9 - 5,3	Mill./ μ l
	m	4,3 - 5,9	Mill./ μ l
Hämoglobin (Hb)	w	12 - 16	g/dl
	m	14 - 18	g/dl
Hämatokrit (Hkt)	w	37 - 47	%
	m	42 - 52	%
Leukocyten (Leuko.)		4000 - 10000	/ μ l
Differentialblutbild:			
Stabkernige		3 - 5	rel.%
Segmentkernige		50 - 70	rel.%
Eosinophile		2 - 4	rel.%
Basophile		0 - 1	rel.%
Monocyten		2 - 8	rel.%
Lymphocyten		25 - 40	rel.%
Blutkörperseinkungsreaktion (BSG)	m	3 - 8	mm/h
	w	6 - 11	mm/h

Hepatitis-Serologie:

anti-HAV	Hepatitis A-Antikörper
HB _s -Ag	Hepatitis B surface-Antigen
anti-HB _s	Hepatitis B surface-Antikörper
anti-HB _c	Hepatitis B core-Antikörper
HB _e -Ag	Hepatitis B envelope-Antigen
Anti-HB _e	Hepatitis B envelope-Antikörper

Urinstatus:

pH, Eiweiß, Glukose, Aceton, Urobilinogen, Bilirubin,
Urobilin, Sediment;

w - weiblich

m - männlich

Die radioimmunologisch bestimmte Hepatitisserologie gibt Aufschluß über die Art der durchstandenen Hepatitis. Die Syntheseleistung der Leber wird beurteilt durch die Bestimmung des Blutgerinnungsstatus, der Elektrophorese und des Gesamteiweißes sowie des Enzyms PCHE. Mögliche Ausscheidungsstörungen der Leber werden durch den Gesamtbilirubingehalt und die Exkretionsenzyme alkalische Phosphatase und GGT erfaßt. Weiter werden die zellständigen Enzyme SGPT, SGOT, GLDH und LDH bestimmt. Das Blutbild wird hinsichtlich Zeichen einer Hepatosplenomegalie beurteilt.

Ergaben sich aus den bisherigen Untersuchungen Anhaltspunkte für eine vorliegende Lebererkrankung, so wurden im Einzelfall Zusatzuntersuchungen zur Klärung der Diagnose durchgeführt. Zu diesen Untersuchungen gehören die Messung des Blutammoniakspiegels, die Bestimmung der anti-nukleären Faktoren (ANF), der mitochondrialen Antikörper (AMAK), der smooth muscle Antigene (SMA), die Erstellung eines Leber-Milz-Szintigramms, die Oesophagusdarstellung im Röntgenbild, die Oberbauchsonographie und die Leberblindpunktion sowie die Laparoskopie.

3.4 Sichtung von Krankenakten

Von den Patienten, die zur Nachuntersuchung erschienen sind, wurden die alten Krankenblätter aus den Archiven gesucht und nach folgenden Punkten ausgewertet:

- Befunde: Erfassung der Laborwerte Gesamtbilirubin, Quick-Wert und Eisenspiegel sowie der Enzyme SGPT und alkalische Phosphatase; Erfassung des Leber-Milzpalpationsbefundes und der histologischen Beurteilung des Leberpunktats, sofern eine Punktion durchgeführt worden war.
- Verlauf: Notierung von Rezidiven und Komplikationen.
- Therapieform: Bei mit Prednisolon behandelten Patienten Bestimmung der verabreichten Gesamtmenge des Medikaments sowie des Applikationszeitraumes.
- Entlassungsdiagnose

4 Darstellung der Untersuchungsergebnisse

4.1 Angaben zum Patientengut

Aus den Stationsbüchern und der Patientenkartei der Infektionsabteilung des Universitätsklinikums Charlottenburg konnten insgesamt 536 Patienten ermittelt werden, die von Januar 1960 bis Dezember 1969 stationär wegen einer akuten Hepatitis behandelt worden waren.

Bild 1 zeigt in einer Übersicht, daß nur ein Bruchteil dieses Patientenguts für die Nachuntersuchung zur Verfügung stand.

100% Hepatitisfälle

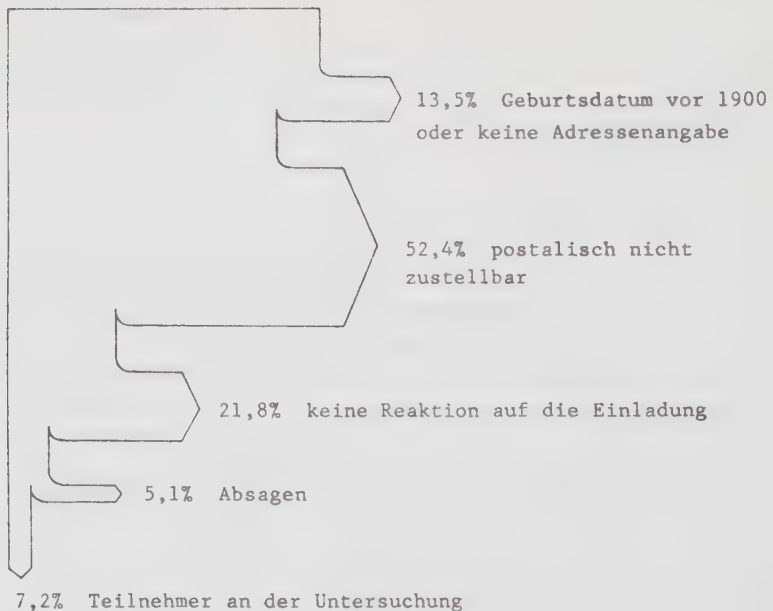


Bild 1: Ergebnisse der schriftlichen Einladung zur Nachuntersuchung von 536 Hepatitisfällen (=100%).

Von 22 Patienten fehlte die Adresse oder es lag eine west-deutsche Anschrift vor. Patienten mit einem Geburtsdatum vor 1900 wurde eine Nachuntersuchung nicht zugemutet. Von 536 Patienten wurden 464 Personen angeschrieben, dies entspricht einem Prozentsatz von 86,5%. Davon konnte die Post 281 Briefe, entsprechend 52,4% nicht zustellen, so daß letztlich 183 Briefe, entsprechend 34,1% einen Adressaten gefunden haben.

Von den Angeschriebenen haben insgesamt 66 Personen auf die schriftliche Einladung reagiert, dies entspricht 12,3%. Zur Untersuchung erschienen sind 39 Patienten, dies entspricht 7,3% der Ausgangsmenge.

Die Abbildung 2 zeigt die Anzahl der auf der Infektionsabteilung behandelten Hepatitisfälle pro Jahr von 1960 bis 1969 sowie die davon zur Nachuntersuchung erschienene Personenzahl.

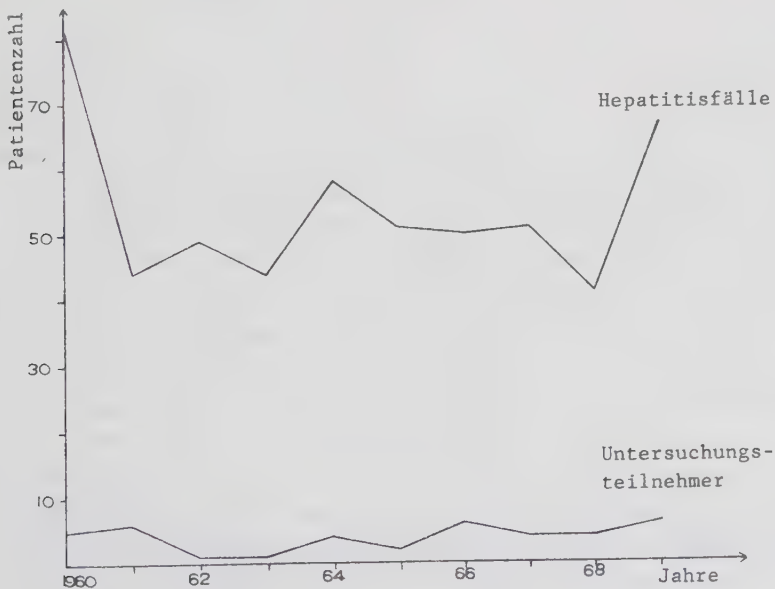


Abb. 2: Anzahl der Hepatitisfälle pro Jahr von 1960-1969 sowie die entsprechende Anzahl der Untersuchungsteilnehmer

Bei den 39 nachuntersuchten Personen ist die Geschlechtsverteilung 19 Frauen zu 20 Männern. Das Alter der Männer liegt zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwischen 32 und 79 Jahren, mit einem Durchschnitt von 52 Jahren; das der Frauen zwischen 29 und 76 Jahren, dies ergibt einen Durchschnitt von 57 Jahren. Der Zeitraum zwischen der Hepatitis-erkrankung und der Nachuntersuchung beträgt bei den Männern 12 bis 21 Jahre, durchschnittlich 15,8 Jahre. Zum Zeitpunkt der Erkrankung an akuter Virushepatitis waren sie zwischen 17 und 62 Jahre alt und damit im Mittel 36 Jahre alt. Die Frauen hatten die Hepatitis in einem Alter von 9 bis 60 Jahren, dies ergibt einen Mittelwert von 40 Jahren. Bis zur Nachuntersuchung sind durchschnittlich 16,6 Jahre vergangen.

In Bild 3 ist der Zeitraum zwischen Erkrankung und Nachuntersuchung, das Alter bei Erkrankung sowie das jetzige Lebensalter von jedem nachuntersuchten Patienten dargestellt.



Bild 3: Zeitintervalle zwischen Erkrankung und Nachuntersuchung, Lebensalter zum Zeitpunkt der Erkrankung sowie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, dargestellt an 39 Patienten.

Im Bild entspricht jeder vertikale Balken einem nachuntersuchten Patienten. Auf der Abszisse sind die Daten nach dem Geschlecht sowie aufsteigend nach dem Lebensalter geordnet. Die positive Ordinatenachse gibt die Zahl der Jahre an, die von der Erkrankung bis zur Nachuntersuchung verstrichen sind. Die negative Ordinate gibt das Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung wieder. Die Länge des Balkens entspricht dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

4.2 Auswertung der Krankenakten

Bei der Auswertung der alten Krankenblätter wurde eine Zuordnung der damaligen Befunde nach Hepatitisschweregraden vorgenommen. Die bei der Nachuntersuchung erhobenen aktuellen Befunde können so in einen Bezug zur ehemaligen Hepatitis-erkrankung gesetzt werden.

Zur Definition der Schweregrade der Hepatitis sind möglichst aussagekräftige Daten zu verwenden, die in ausreichender Menge und Regelmäßigkeit aus den alten Krankenakten erhebbar sind. Hierbei ist zu beachten, daß viele Laboruntersuchungen, die heute routinemäßig durchgeführt werden, zum Anfang der 60-iger Jahre nicht möglich waren oder nicht regelmäßig ausgeführt wurden. Die Angaben über Hepatomegalie werden wegen der relativ unsicheren Bewertung in Querfingern nicht verwendet.

Der Hepatitisschweregrad wird in dieser Arbeit definiert durch das Enzym SGPT und durch die Thromboplastinzeit (TPZ). Das SGPT -Enzym wird wegen der höhern Leberspezifität der SGOT vorgezogen. Anhand dieser Parameter wird die akute Hepatitis klassifiziert in

- | | | |
|----------------------------|------|----------------|
| - leichte Hepatitis, | SGPT | <300 U/l |
| Schweregrad I: | TPZ | > 70 %; |
| - mittelschwere Hepatitis, | SGPT | 300 - 1000 U/l |
| Schweregrad II: | TPZ | 40 - 70 %; |
| - schwere Hepatitis, | SGPT | >1000 U/l |
| Schweregrad III: | TPZ | < 40 %. |

Gesondert ist der in drei Gruppen geordnete Bilirubinwert vermerkt worden, da dieser als weiterer Parameter die Therapieform der Hepatitis mitbestimmte.

Es gilt als

- anikterischer Verlauf, wenn das Gesamtbilirubin < 1 mg/dl,
- mittlerer Bilirubinanstieg, wenn das Gesamtbilirubin
1 - 15 mg/dl beträgt und
- starker Bilirubinanstieg, wenn das Gesamtbilirubin
 > 15 mg/dl beträgt.

Gemäß dieser Klassifizierung hatten nach Auswertung der alten Krankenakten von 36 nachuntersuchten Patienten eine

- | | |
|----------------------------|---------------|
| - leichte Hepatitis: | 12 Patienten; |
| - mittelschwere Hepatitis: | 21 Patienten; |
| - schwere Hepatitis: | 3 Patienten. |

Bei den 12 leichten Hepatitisfällen ist 11-mal ein mittlerer Bilirubinanstieg zu verzeichnen sowie eine anikterische Verlaufsform. Bei den 21 mittelschweren Hepatitiden liegt der Bilirubinwert 20-mal im mittleren Bereich und 1-mal im oberen Bereich. Die 3 schweren Hepatitisfälle sind jeweils mit einem starken Bilirubinanstieg verbunden.

Die Krankenblätter von drei nachuntersuchten Patienten waren nicht auffindbar.

Aus Tabelle 3 geht der Hepatitisschweregrad, der dazugehörige Bilirubinanstieg, die Geschlechtsverteilung sowie die Behandlungsform von 36 nachuntersuchten Patienten hervor.

	HS I		HS II		HS III		
♂	5	0	12	0	2	0	anikterischer Verlauf
		5		11		0	mittlerer Bili.anstieg
		0		1		2	starker Bili.anstieg
♀	7	1	9	0	1	0	anikterischer Verlauf
		6		9		0	mittlerer Bili.anstieg
		0		0		1	starker Bili.anstieg
Σ	12		21		3		

Pred-nisol. Ther.	2	1	7	0	3	0
		1		6		0
		0		1		3
ohne Pred-nisol.	10	0	14	0	0	0
		10		14		0
		0		0		0

Tabelle 3: Hepatitisschweregrad I - III (HS) und dazugehörige Bilirubinwerte, Geschlechtsverteilung sowie Behandlungsart bei 36 nachuntersuchten Patienten.

Prednisol.Ther. - Prednisolon Therapie

Die akute Hepatitis der nachuntersuchten Patienten ist nicht einheitlich behandelt worden. Neben einer Basistherapie, die Bettruhe, Diät, Vitamingaben und heiße Kataplasmen einschloß, erhielten einige Patienten zusätzlich essentielle Aminosäuren oder Laevulose-Infusionen. Ein Patient wurde mit D-Penicillamin in der Dosierung 3 mal 600 mg behandelt.

Mit Nebennierenrinden-Hormonen wurden 12 Patienten behandelt, wobei die verabreichte Gesamtdosis sowie der Behandlungszeitraum erheblich variieren. An Präparaten wurden das Prednisolon, Handelsname Solu-Decortin oder Decortilin, und das Methylprednisolon, Handelsname Urbason, verwendet. In 10 von 12 Anwendungsfällen wurde das Prednisolon verabreicht.

Diese Steroidtherapie wurde angesetzt bei initial hohem Bilirubinspiegel, oder wenn nach einigen Tagen kein Abfall des Gesamtbilirubins oder ein erneuter Anstieg zu verzeichnen war. Zeigten die Transaminasen ein zweites Maximum, wurden ebenfalls Steroidhormone verabreicht.

Bei 2 leichten Hepatitisfällen wurden einmal 108 mg Methylprednisolon über 7 Tage und einmal 135 mg Prednisolon über 12 Tage wegen eines erneuten Anstiegs der Transaminasen verabreicht.

Bei 4 mittelschweren Hepatitiden wurden zwischen 300 mg und 700 mg Prednisolon in abnehmenden Dosen über einen Zeitraum zwischen 3 und 46 Tagen gegeben. In einem weiteren Krankheitsfall wurden 136 mg Methylprednisolon über 12 Tage appliziert. Wegen eines erneuten Anstiegs des Bilirubinwertes wurden in 2 mittelschweren Fällen insgesamt 1038 mg und 1003 mg Prednisolon über 31 und 35 Tage verabreicht.

Die 3 schweren Hepatitiden wurden jeweils hochdosiert mit Prednisolon behandelt und zwar mit 1008 mg über 51 Tage sowie mit 1166 mg über 33 Tage. Im dritten Fall ist die Prednisolongesamtmenge nicht exakt zu bestimmen, da nach Verlegung des Patienten auf die Intensivstation wegen eingetretenen Präkomas die Überwachungsbögen im alten Krankenblatt nicht vollständig

sind. Sicher belegbar ist, daß der Patient mindestens 1000 mg Prednisolon über zwei Monate erhalten hat.

Aus der Abbildung 4 ist die Prednisolongesamtmenge und der Applikationszeitraum in 12 Anwendungsfällen ersichtlich. Anstelle der beiden Methylprednisolon-Mengen wurden die Äquivalenzdosen von Prednisolon eingetragen. Es entsprechen 108 mg Methylprednisolon 135 mg Prednisolon und 136 mg Methylprednisolon 170 mg Prednisolon.

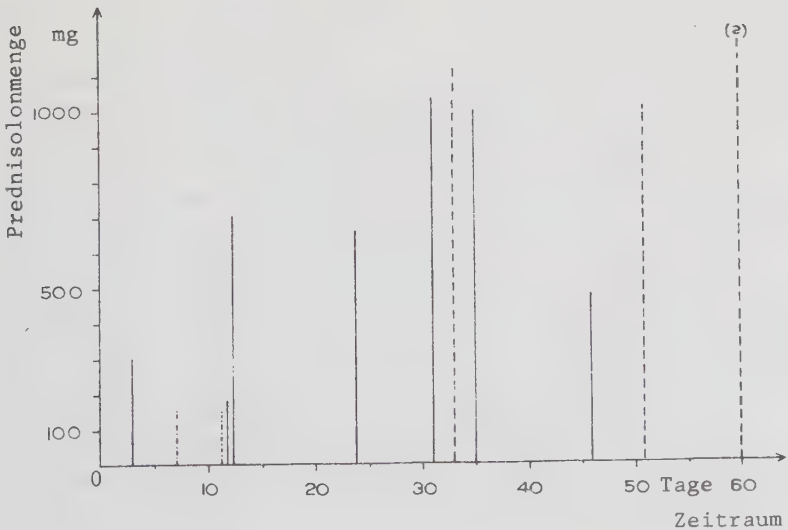


Abb. 4: Prednisolongesamtmenge und Applikationszeitraum bei 3 schweren Hepatitiden (---), 7 mittelschweren Hepatitiden (—) und 2 leichten Hepatitiden (----).

4.3 Bewertung der Nachuntersuchungsbefunde

Nach Auswertung aller Labordaten, der Anamnese und der körperlichen Untersuchungsbefunde zeigten von 39 Nachuntersuchten 11 Patienten bei unauffälliger Anamnese keinerlei pathologische Befunde. Bei 28 Patienten wurden von der Norm abweichende Befunde erhoben, die zum Teil aber geringfügiger Art waren.

Anhand dieser Daten wurden die nachuntersuchten Patienten in 4 Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Patienten mit unauffälliger Anamnese und keinerlei pathologischen Untersuchungsbefunden.
Dieser Gruppe wurden 11 der 39 Patienten zugeteilt.

Gruppe 2: Patienten mit Befunden außerhalb des Normbereichs, die aber keinen Hinweis auf eine Lebererkrankung ergeben.
In diese Gruppe gehören 18 Patienten.

Gruppe 3: Patienten mit pathologischen Befunden, die als Leberaffektion interpretierbar sind, ätiologisch jedoch nicht allein auf die Virushepatitis zurückführbar sind.
Dies trifft auf 7 von 39 nachuntersuchten Patienten zu.

Gruppe 4: Patienten mit Leberschaden, der ätiologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Virushepatitis bedingt ist.
Diese Gruppe wird durch 3 Patienten repräsentiert.

Abbildung 5 zeigt in einer Übersicht die relative Gruppenstärke bezogen auf 39 Teilnehmer der Nachuntersuchung.

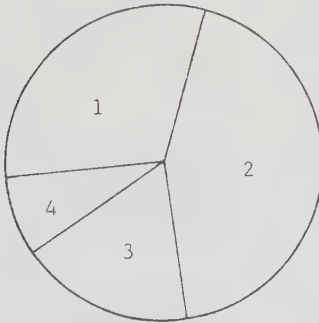


Abb. 5: Anteil der Gruppen 1 bis 4

Die Auswertung der Hepatitis-Serologie aller 39 Patienten ergibt, daß insgesamt 28% der Nachuntersuchten (entspricht 11 Patienten) Virusmarker der Hepatitis A und 15% der Patienten (6 Personen) Marker der Hepatitis B aufweisen, während bei 54% der Patienten (21 Personen) der virologische Befund für beide Hepatitisformen positiv ist.

In Tabelle 4 ist die prozentuale Verteilung der Virusmarker von 39 Patienten, zusammengefaßt in den Gruppen 1 bis 4, dargestellt, sowie gesondert für die Gruppen 1+2 und für die Gruppen 3+4.

	Vir.m. HA	Vir.m. HB	Vir.m. HA + HB
Gruppe 1 - 4	28 %	15 %	54 %
Gruppe 1 u. 2	27 %	17 %	52 %
Gruppe 3 u. 4	30 %	10 %	60 %

Tabelle 4: Verteilung der Virusmarker (Vir.m.) für die Hepatitis A (HA) und die Hepatitis B (HB) in den Gruppen 1+2, den Gruppen 3+4 sowie insgesamt in den Gruppen 1-4.

Aus der Tabelle wird deutlich, daß zwischen dem Verteilungsmuster der Virusmarker aller 39 Patienten und dem der verschiedenen Gruppen nur ein geringer Unterschied besteht. So weichen die Prozentwerte für die Patienten mit Leberbefunden in den Gruppen 3+4 nur unerheblich von denen für die lebergesunden Patienten in den Gruppen 1+2 ab. Daraus ergibt sich bezüglich der Befunde der Hepatitis-Serologie eine Gleichstellung der Gruppen.

Nachfolgend werden die 4 Gruppen näher beschrieben. Es werden die Laborwerte der Patienten, die körperlichen Untersuchungsbefunde und die Anamnese beurteilt. Ergebnisse der Hepatitis-Serologie und das genaue Verteilungsmuster der Virusmarker werden tabellarisch dargestellt und interpretiert. Weiterhin wird den Patienten einer Gruppe der Schweregrad ihrer ehemaligen akuten Hepatitis zugeordnet, wobei auch der Bilirubinwert und die Behandlungsform berücksichtigt werden. Auf diese Weise wird eine Beziehung zwischen den bei der Nachuntersuchung erhobenen Befunden und der damaligen Erkrankung hergestellt.

4.4 Fallgruppe 1

Bei den 11 Patienten dieser Gruppe lagen die erhobenen Labordaten im Normbereich. Die körperliche Untersuchung ergab keinerlei pathologische Befunde und die Anamnese war unauffällig.

Bei der Auswertung der Hepatitis-Serologie fanden sich bei 8 Patienten Antikörper gegen das Hepatitis A-Virus. Bei 4 dieser Patienten konnten gleichzeitig auch Antikörper gegen das Hepatitis B-Virus nachgewiesen werden. In 3 weiteren Fällen lag bei Hepatitis A-negativer Serologie eine Antikörperbildung gegen das Hepatitis B-Virus vor.

Die Abbildung 6 zeigt das genaue Verteilungsmuster der Virusmarker bei den Patienten der Gruppe 1 in Form einer Matrix. Die mit einem Kreis besetzten Felder symbolisieren die positiven Befunde, die leeren Felder einen negativen Befund. Die Abkürzungen sind in der Normalwertetabelle auf Seite 26 erläutert.

anti-HAV	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HB _s -Ag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _s	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _c	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HB _e -Ag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _e	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Patientenzahl

Abb. 6: Hepatitis-Serologie von 11 Patienten der Gruppe 1.

Aus den Befunden der Hepatitis-Serologie kann gefolgert werden, daß 3 Patienten eine Hepatitis B und 4 Patienten eine Hepatitis A durchgemacht haben. Vier weitere Patienten waren sowohl mit dem Hepatitis A-Virus als auch mit dem Hepatitis B-Virus infiziert. Die Frage, ob einer dieser Patienten zusätzlich Kontakt mit dem Erreger der non-A,non-B Hepatitis hatte, kann nicht beantwortet werden.

Die Tabelle 5 zeigt zehn Patienten der Gruppe 1 nach dem Schweregrad ihrer ehemaligen Hepatitiserkrankung und dem dazugehörigen Bilirubinwert aufgeschlüsselt. Weiterhin wird aus der Tabelle die Behandlungsform und die Geschlechtsverteilung ersichtlich.

Gr.1	HS I					HS II					HS III				
Σ 10	Σ 4	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.	Σ 6	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.	Σ 0	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.
♂ 4	♂ 1	-	1	-		♂ 3	-	2	1	1	♂				
♀ 6	♀ 3	-	3	-		♀ 3	-	3	-	1	♀				

Tabelle 5: Patienten der Gruppe 1 aufgeschlüsselt nach Hepatitisschweregrad (HS) I bis III mit dazugehörigem Bilirubinwert sowie nach Therapieform und nach Geschlecht.

Aus dieser Gruppe hatten 4 Patienten eine leichte Hepatitis mit mittlerem Bilirubinanstieg. Sechs Patienten hatten eine mittelschwere Hepatitis durchgemacht. Dabei lag der Bilirubinwert 5-mal im mittleren Bereich. Einer dieser Patienten wurde mit Prednisolon behandelt. Ein starker Bilirubinanstieg war einmal zu verzeichnen. In diesem Fall wurde ebenfalls Prednisolon verabreicht. Auch der mit D-Penicillamin behandelte Patient gehört in Gruppe 1 und hatte eine mittelschwere Hepatitis. Patienten mit schwerer Hepatitis sind in dieser Gruppe nicht vertreten. Ein Nachuntersucher ist bezüglich des Schweregrades seiner Hepatitis nicht einzuordnen, da das alte Krankenblatt im Archiv nicht auffindbar war.

Aus der Kombination der Ergebnisse der Hepatitis-Serologie mit den Hepatitisschweregraden der entsprechenden Patienten ergibt sich Tabelle 6.

	HA	HB	HA+ HB	NANB- H	
HS I	-	-	-		anikter.V.
	2	1	1		mittl.Bil.
	-	-	-		stark.Bil.
HS II	-	-	-		anikter.V.
	2	1	2		mittl.Bil.
	-	1	-		stark.Bil.
HS III					anikter.V.
					mittl.Bil.
					stark.Bil.

Tabelle 6: Zuordnung der Hepatitisschweregrade (HS) I bis III zu nachträglich bestimmten Hepatitisformen bei 10 Patienten der Gruppe 1. HA - Hepatitis A; HB - Hepatitis B; NANAB-H - Hepatitis non-A,non-B.

Durch diese Zuordnung wird versucht, eine nachträgliche Klassifizierung der ehemaligen akuten Hepatitis nach der Erregerart vorzunehmen. Bei Patienten, die heute Virusmarker der Hepatitis A und -B aufweisen, läßt sich die Art der Virushepatitis beim Klinikaufenthalt, auf den sich diese Studie bezieht, nicht eindeutig bestimmen. Auch muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß es sich bei der akuten Erkrankung um eine non-A, non-B Hepatitis gehandelt haben könnte. Die sich aus der Tabelle 6 ergebenden Daten sind aus diesen Gründen mit Vorbehalt zu sehen.

So waren von 3 Patienten mit leichtem Erkrankungsverlauf wahrscheinlich 2 Patienten mit dem Hepatitis A-Virus und 1 Patient mit dem Hepatitis B-Virus infiziert. Bei 4 Patienten mit mittelschwerem Krankheitsverlauf ergibt die Hepatitis-Serologie 2-mal Befunde einer Hepatitis B-Infektion und 2-mal Befunde einer Hepatitis A-Infektion. Drei Patienten sind hinsichtlich der Hepatitisform nicht klar einzuordnen. Es sei nochmals betont, daß diese retrospektive Klassifizierung der Hepatitis dieser nachuntersuchten Patienten nach der Erregerart mit Unsicherheit behaftet ist.

4.5 Fallgruppe 2

Bei 18 Patienten fanden sich von der Norm abweichende Befunde, die aber nicht im Sinne einer Lebererkrankung interpretierbar waren. Am häufigsten wurden zum Teil nur geringfügig vom Normalwert abweichende Laborwerte festgestellt. Auffällig war die Anzahl der Patienten mit beschleunigter Blutkörperensenkungsreaktion (BSG) und erhöhtem Cholesterinspiegel im Plasma. So zeigten 14 Patienten dieser Gruppe eine beschleunigte BSG und 7 Patienten einen erhöhten Cholesterinwert. Erhöhte Blutdruckwerte wurden in 4 Fällen festgestellt. Eine weitere eingreifende Diagnostik war bei der Mehrzahl der Patienten nicht indiziert, da die erhobenen Befunde nur geringer Art waren.

Im folgenden werden auffällige Befunde in Form von Kurzkasuistiken erläutert.

a) Bei einem 79-jährigen Patienten ist seit 1964 eine hämolytische Anämie bekannt. Er zeigte bei der Untersuchung eine stark beschleunigte BSG, ein pathologisches Blutbild sowie eine Dysproteinämie mit den Werten: BSG 78/100 mm, Thromb. 63000/ μ l, Ery. 4,1 Mill./ μ l, Hb 12,4 g/dl, Hkt 35%, Elektrophorese: 48,4- 6,3- 8,3- 15,9- 20,8 rel.% bei 7,3 g/dl ges. Eiweiß. Nach Rücksprache mit dem Hausarzt wurde die stationäre Aufnahme in der hämatologischen Abteilung des Hauses veranlaßt, um insbesondere die Thrombozytopenie zu behandeln. Vom Hausarzt waren nie pathologische Leberwerte erhoben worden.

b) Bei einem 61-jährigen Patienten, der anamnestisch Fettunverträglichkeit sowie Völlegefühl angab, erbrachte die Oberbauchsonographie den Befund einer Cholecystolithiasis. Weiterhin ist eine Fettstoffwechselstörung bekannt. Der Blutzucker, die BSG und die Elektrophorese lagen wiederholt außerhalb des Normbereichs. Die Labor- und Kontrollwerte ergaben:

Glukose 118 mg/dl, 123 mg/dl; BSG 35/64 mm, 26/50 mm; Elektrophorese: 53,5-5,0-10,1-16,0-15,1 rel.% und 51,5-4,7-12,0-15,1-16,2 rel.%. Bei dem Patienten wurden unter antihypertensiver Therapie wiederholt Blutdruckwerte von 185/110 mm Hg gemessen.

c) Als einziger pathologischer Befund war bei einer 53-jährigen Patientin die BSG auf 18/38 mm erhöht.

Als eine mögliche Erklärung für diesen Befund kann, wie auch bei weiteren 4 Patienten, der Zeitpunkt der Nachuntersuchung genannt werden. Diese fand von Oktober bis Februar statt, ein Zeitraum, in dem Virusinfektionen des oberen Respirationstraktes gehäuft auftreten.

d) Ein BSG-Wert von 16/23 mm war der einzige, geringfügig von der Norm abweichende Befund eines 43-jährigen Patienten.

e) Bei einem anderen Patienten war die BSG auf 23/38 mm beschleunigt; außerdem fanden sich im Differentialblutbild 6 Stäbe. Der Cholesterinwert lag bei 285 mg/dl.

f) Bei einer 65-jährigen Patientin war die BSG auf 22/40 mm erhöht. Auch hier fanden sich bei normaler Leukozytenzahl 6 Stäbe im Differentialblutbild. Der Cholesteringehalt im Serum betrug 285 mg/dl. Die Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen ergab eine rückläufige BSG von 16/35 mm sowie einen Cholesterinwert von 269 mg/dl.

g) Bei einer 41-jährigen Patientin betrug die BSG 35/70 mm. Andere auffällige Befunde konnten nicht erhoben werden.

Bei 4 weiteren Patienten mit erhöhter BSG kann ein möglicher Harnwegsinfekt als Ursache angegeben werden.

h) Eine 47-jährige Patientin zeigte bei einer BSG von 32/65 mm im Differentialblutbild 9 Stäbe. Im Urinsediment fanden sich reichlich Bakterien sowie 3-5 Leukozyten.

i) Bei einer 64-jährigen Patientin waren bei einer BSG von 33/70 mm ebenfalls Bakterien im Urinsediment zu finden.

j) Eine 56-jährige Patientin zeigte bei bekannter Nephrolithiasis im Urinsediment 10-12 Leukozyten, einige Bakterien sowie 20-25 Erythrozyten. Die BSG betrug 53/92 mm.

k) Bei einer 58-jährigen Patientin war die BSG auf 65/87 mm beschleunigt. Im Urinsediment waren neben 7-9 Leukozyten reichlich Bakterien vorhanden. In der Elektrophorese zeigte sich eine Dysproteinämie mit den Werten 54,4- 4,1- 11,0- 15,4- 14,0 rel.% bei 8,7 g/dl ges.Eiweiß. Der Cholesterinspiegel war auf 264 mg/dl leicht erhöht.

l) Bei einer 76-jährigen adipösen Patientin mit bekannter Schilddrüsenunterfunktion war bei der körperlichen Untersuchung eine Struma links tastbar. Die Blutzucker- und Blutfettwerte waren erhöht. Neben der hormonellen Störung als Ursache für diese Befunde muß auch an einen Diabetes mellitus gedacht werden. Die Kontrolluntersuchung nach 3 Wochen zeigte eine Besserung der Befunde mit den Werten: Glukose 129 mg/dl, 116 mg/dl; Trigl. 285 mg/dl, 264 mg/dl. Der Patientin wurde empfohlen, beim Hausarzt einen Glukosebelastungstest durchführen zu lassen.

m) Bei einem 32-jährigen Patienten fand sich bei der Nachuntersuchung der Eisenspiegel und das Enzym SGPT erhöht. In der Immunelektrophorese war das IgG leicht erhöht. Die körperliche Untersuchung zeigte keinerlei auffällige Befunde. Bei diesem Patienten bestand anamnestisch der Verdacht auf einen Morbus Crohn, der bislang nicht bestätigt werden konnte. Eine Leber-Milz-Szintigraphie erbrachte einen unauffälligen Befund. Die serologische Untersuchung auf ANF,AMAK und SMA verlief negativ. Eine Laparoskopie wurde wegen zahlreicher Bauchnarben nach Appendektomie, Narbenbruch, Ileusoperation und Fistelbildungen nicht in Erwägung gezogen. Die Blutkontrolluntersuchungen nach 5 und 22 Wochen ergaben wieder Normwerte. Laborwerte: Fe 36,8 µmol/l, 15,6 µmol/l; SGPT 30 U/l, 19 U/l, 21 U/l; IgG 1940 mg/dl, 1400 mg/dl.

n) Bei diesem 67-jährigen Patienten wurde der Blutdruck 200/110 mm Hg gemessen. Ein Hypertonus ist seit 1964 bekannt. Wegen einer Nierenarterienstenose ist 1966 eine Nephrektomie rechts vorgenommen worden. Der Patient gab zu, seine Blutdruck- und Fettstoffwechsel-senkenden Medikamente nicht regelmäßig einzunehmen. An Laborparametern war die BSG beschleunigt sowie der Cholesterinspiegel und der Blutzucker erhöht. Im Blutbild fanden sich Zeichen einer Anämie. Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Wochen zeigte sich teilweise eine Besserung der Befunde. Laborwerte: Glukose 116 mg/dl, 95 mg/dl; Chol. 285 mg/dl, 302 mg/dl; BSG 60/110 mm, 12/24 mm; Ery. 3,6 Mill./ μ l, 4,1 Mill./ μ l; Hb 12,2 g/dl, 13,0 g/dl; Hkt 36%, 41%; Thromb. 126000/ μ l, 152000/ μ l. Zur Klärung der Anämie und zur Blutdruckeinstellung wurde dem Patienten nach Rücksprache mit dem Hausarzt die stationäre Aufnahme empfohlen, die der Patient jedoch ablehnte. Vom Hausarzt waren in bezug auf die Leber nie pathologische Werte erhoben worden.

o) Bei einer 67-jährigen Patientin war der mit 190/110 mm Hg gemessene Blutdruckwert zu hoch. Zwei Wochen später wurden 155/100 mmHg gemessen. Ein Hypertonus war der Patientin nicht bekannt. Bei der adipösen Frau fanden sich weiterhin erhöhte Blutfett- und Blutzuckerwerte. Die beschleunigte BSG lag bei der Kontrolluntersuchung wieder im Normbereich. Laborwerte: Glukose 111 mg/dl, 116 mg/dl; Chol. 316 mg/dl, 278 mg/dl; BSG 13/31 mm, 2/6 mm. Die Behandlung des Hypertonus sowie den Ausschluß eines Diabetes mellitus wollte die Patientin bei ihrem Hausarzt durchführen lassen.

p) Bei einem 41-jährigen Patienten wurde der IgM-Wert unkontrolliert auf 45 mg/dl vermindert gefunden. Bei sonst unauffälligen Befunden und völliger Beschwerdefreiheit des Patienten könnte der Wert ein Hinweis auf ein Antikörper-mangelsyndrom sein.

q) Der bei einer 59-jährigen Patientin erhöhte Cholesterinwert von 345 mg/dl zeigte bei der Kontrolle eine rückläufige Tendenz mit dem Wert 304 mg/dl. Die minimal erhöhte GGT von 23 U/l lag 3 Wochen später mit 17 U/l wieder im Normbereich.

r) Bei einer 63-jährigen Patientin mit bekanntem Hypertonus wurden 175/100 mmHg Blutdruck gemessen. Sie klagte über Magenschmerzen und Verdauungsbeschwerden, sowie über rheumatische Beschwerden. Mehrmals war eine Gastritis festgestellt worden. Die Blutuntersuchung zeigte einen erhöhten Cholesterinspiegel, eine beschleunigte BSG und vermehrte Gammaglobuline. Die Bestimmung der Rheumafaktoren verlief negativ, ebenso die Untersuchung auf ANF, AMAK und SMA. Drei Wochen später lagen BSG und Globuline im Normbereich. Laborwerte: BSG 70/104 mm, 10/25 mm; Chol. 333 mg/dl, 298 mg/dl; γ -Glob. 21,3 rel.%, 19,2 rel.% bei 8,0 g/dl ges.Eiweiß.

Bezogen auf die Normalwertangaben des Labors im Klinikum Charlottenburg zeigen 7 Patienten dieser Gruppe einen erhöhten Cholesteringehalt im Serum. Berücksichtigt man bei der Beurteilung des Cholesterinspiegels neben dem Geschlecht des Patienten auch dessen Alter, so ergeben sich nach Borner /8/ differenziertere Grenzwerte. Legt man eine derartige Einteilung der Cholesterinwerte zugrunde, so haben von den 7 genannten Patienten noch 3 Patienten einen erhöhten Cholesteringehalt, der in 2 Fällen bei einer Kontrolluntersuchung wieder im Normbereich lag.

Die Auswertung der Hepatitis-Serologie dieser Gruppe ergab 15-mal einen positiven Befund bei Antikörpern gegen das Hepatitis A-Virus. Elf dieser Patienten zeigten gleichzeitig auch eine Antikörperbildung gegen das Hepatitis B-Virus. Eine ausschließlich Hepatitis B-positive Serologie fand sich bei 2 Patienten. Bei einem weiteren Patienten waren weder Virusmarker der Hepatitis A noch der Hepatitis B nachweisbar. In

diesem Fall muß bei der positiven Hepatitisanamnese an eine non-A,non-B Hepatitis gedacht werden.
Abbildung 7 zeigt die Befunde der Hepatitis-Serologie bei 18 Patienten der Gruppe 2 in der Reihenfolge der Kurzsasuistiken.

anti-HAV	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HB _s -Ag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _s	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _c	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HB _e -Ag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _e	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
	Patienten																	

Abb. 7: Hepatitis-Serologie von 18 Patienten der Gruppe 2.

Es hatten demnach 4 Patienten eine Hepatitis A. An Hepatitis B waren 2 der nachuntersuchten Personen erkrankt. Elf Patienten hatten mit beiden Hepatitis-Viren Kontakt. Bei einem Patienten lag eine non-A,non-B Hepatitis vor.

Zusätzliche Infektionen mit dem non-A,non-B Erreger können bei den Patienten dieser Gruppe nicht ausgeschlossen werden.

Bezüglich des Schweregrades der ehemaligen Hepatitis lassen sich nur 16 von 18 Patienten dieser Gruppe einordnen, da von 2 Nachuntersuchten das alte Krankenblatt nicht vorlag.

Gr. 2	HS I	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.	HS II	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.	HS III	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.
$\sum 16$	$\sum 5$					$\sum 10$					$\sum 1$				
♂ 7	♂ 2	-	2	-	1	♂ 5	-	5	-	2	♂ 0				
♀ 9	♀ 3	1	2	-	1	♀ 5	-	5	-		♀ 1	-	-	1	1

Tabelle 7: Patienten der Gruppe 2 aufgeschlüsselt nach Hepatitisschweregrad (HS) I bis III mit dazugehörigem Bilirubinwert sowie nach Therapieform und nach Geschlecht.

Aus Tabelle 7 wird ersichtlich, daß 5 Patienten eine leichte Hepatitis hatten, die 4-mal mit einem mittleren Bilirubinanstieg einherging. In einem Fall wurde Prednisolon appliziert, ebenso bei der leichten Hepatitis mit anikterischem Verlauf. Eine mittelschwere Hepatitis mit mittlerem Bilirubinanstieg hatten 10 Patienten, wobei 2 dieser Patienten mit Prednisolon behandelt worden waren.

Eine 59-jährige Patientin dieser Gruppe hatte 1964 im Anschluß an eine Operation eine schwere Hepatitis mit starkem Bilirubinanstieg und SGPT-Werten bis 1457 U/l durchgemacht. Sie wurde mit insgesamt 1166 mg Prednisolon über 33 Tage behandelt. Der weitere Krankheitsverlauf war komplikationslos. Bei der aktuellen Hepatitis-Serologie zeigt die Patientin eine komplette Antikörperbildung gegen das Hepatitis A- und -B-Virus.

Die Zuordnung der Hepatitisschweregrade zu den nachträglich serologisch bestimmten Hepatitisformen der Patienten der Gruppe 2 zeigt Tabelle 8. Auch hier gelten die bei Gruppe 1 bereits erläuterten Vorbehalte.

	HA	HB	HA+ HB	NANB- H	
HS I	1		-		anikter.V.
	1		3		mittl.Bil.
	-		-		stark.Bil.
HS II	-	-	-	-	anikter.V.
	2	2	5	1	mittl.Bil.
	-	-	-	-	stark.Bil.
HS III			-		anikter.V.
			-		mittl.Bil.
			1		stark.Bil.

Tabelle 8: Zuordnung der Hepatitisschweregrade (HS) I bis III zu nachträglich bestimmten Hepatitisformen bei 16 Patienten der Gruppe 2. HA - Hepatitis A; HB - Hepatitis B; NANB-H - Hepatitis non-A,non-B.

Die Tabelle kann so interpretiert werden, daß die Hepatitis A von 4 Patienten jeweils 2-mal einen leichten und 2-mal einen mittelschweren Verlauf zeigte. Die Hepatitis B von 2 Patienten verlief mittelschwer, ebenso die non-A,non-B Hepatitis eines weiteren Patienten. Eine eindeutige Zuordnung ist bei 9 Patienten nicht möglich, da bei ihnen der Kontakt mit zwei Hepatitisviren nachweisbar ist.

4.6 Fallgruppe 3

Es weisen 7 nachuntersuchte Patienten pathologische Befunde auf, die als Leberaffektion interpretierbar sind. Ätiologisch können jedoch andere Gründe als die ehemalige Hepatitisserkrankung angeführt werden.

Nachfolgend werden die erhobenen auffälligen Befunde in Einzelfallbeschreibungen dargestellt.

Bei 4 Patienten ergeben sich Anhaltspunkte für eine mögliche alkoholtoxisch bedingte Leberstörung.

a) Ein 12 kg übergewichtiger, 44-jähriger Patient gab an, jeden Abend 4 - 5 Flaschen Bier und einige Schnäpse zu trinken. Bei der körperlichen Untersuchung konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden. An Laborwerten waren die Enzyme SGOT (23 U/l), GGT (66 U/l) und GLDH (6,9 U/l) sowie der Eisenspiegel mit 37,3 $\mu\text{mol/l}$ und das Cholesterin auf 276 mg/dl erhöht. Bei einer Kontrolluntersuchung nach einem halben Jahr lagen alle Werte bis auf die GGT mit 43 U/l im Normbereich.

b) Bei einem 40-jährigen Patienten waren bei unauffälliger körperlicher Untersuchung die Enzyme SGOT mit 29 U/l und SGPT mit 44 U/l erhöht. Die Alkoholanamnese war positiv. Neben Wein- und Wodkagenuß nahm der Patient auch Tranquilizer ein. Nach einer Abstinenz von 6 Wochen lagen bei der Kontrolluntersuchung die Werte im Normbereich. Der Patient berichtete, daß die Transaminasen bereits mehrmals erhöht waren und sich nach Alkoholabstinenz wieder normalisiert hatten.

c) Auch von diesem 40-jährigen Patienten wurde ein regelmäßiger Alkoholkonsum von täglich etwa einer halben Flasche Wein und mehreren Long-Drinks mit Gin zugegeben. Laborchemisch fanden sich die GGT auf 48 U/l und der Cholesterinspiegel auf 295 mg/dl erhöht. Vier Wochen später zeigten diese Werte eine rückläufige Tendenz: GGT 29 U/l, Cholesterin 264 mg/dl. Andere pathologische Befunde waren nicht zu erheben.

d) Bei diesem 62-jährigen Patienten wurde als einziger auffälliger Befund eine vergrößerte Leber 4,5 cm unterhalb des Rippenbogens getastet. Anamnestisch berichtete der Patient von einem starken Alkohol- und Tablettenabusus über sechs Jahre von 1971 - 1977. Zu dieser Zeit war eine Fettleber im Stadium II - III diagnostiziert worden. Seit einer Entziehungskur im Jahre 1978 hält sich der Patient strikt an ein Alkoholverbot.

Bei den nachfolgenden 3 Patienten ist eine Cholelithiasis mitzuberücksichtigen.

e) Eine 69-jährige Patientin gab in der Anamnese an, drei Jahre nach ihrer mittelschweren Hepatitis im Jahre 1960 erneut wegen eines Ikterus in stationärer Behandlung gewesen zu sein. Es wurde ein frischer Schub einer bestehenden chronischen Hepatitis festgestellt. Eine Cholecystolithiasis wurde 1968 diagnostiziert, deren operative Behandlung die Patientin ablehnte. Bei der jetzigen körperlichen Untersuchung war bei der adipösen Frau der Leberrand stumpf am Rippenbogen zu tasten. An Beschwerden gab sie Fettunverträglichkeit, gelegentlichen Brechreiz sowie ständigen Juckreiz am Hals an. Bei den Laborwerten waren die Enzyme SGPT (29 U/l), GGT (64 U/l) und GLDH (6,7 U/l) auffällig, sowie die TPZ mit 53% und ein Cholesterinspiegel von 282 mg/dl. Die Oberbauchsonographie bestätigte die Diagnose der Cholecystolithiasis. Das Leberszintigramm erbrachte den Befund einer leicht vergrößerten, sonst unauffälligen Leber. Bei der durchgeführten Laparoskopie wurden eine erhebliche Leberkapselfibrose gesehen sowie starke Verwachsungen der Gallenblase mit dem Leberbett. Die zwei entnommenen Biopsien wurden als mäßige portale Fibrose wie nach abgelauener Cholangitis beurteilt. Zeichen einer chronischen Hepatitis fanden sich nicht. Anfang 1982 unterzog sich die Patientin einer Gallenblasenoperation.

f) Bei einer 71-jährigen, adipösen Patientin war die Leber 4,5 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar. Über Beschwerden klagte die Patientin nicht. An Laborwerten waren die Blutfette (Chol. 251 mg/dl, Trigl. 212 mg/dl), die Enzyme GGT (25 U/l) und alkalische Phosphatase (247 U/l) erhöht, die BSG beschleunigt (24/49 mm) und die Albumine vermindert (49,2 rel.%). Die Oberbauchsonographie erbrachte die Befunde einer Hepatomegalie mit einer Echostruktur wie bei einer Fettleber und multipler Gallensteine.

g) Ein 38-jähriger, 16 kg übergewichtiger Patient zeigte bei der körperlichen Untersuchung eine deutlich vergrößerte Leber. Bei den Laborwerten fielen die erhöhten Blutfette (Chol. 291 mg/dl, Trigl. 194 mg/dl) und die alkalische Phosphatase von 253 U/l auf. Die durchgeführte Oberbauchsonographie war wegen schlechter Untersuchungsbedingungen nur stark eingeschränkt beurteilbar. Die Leber stellte sich auf 15 cm vergrößert dar, ohne knotige Veränderungen. Die Gallenblase war hinsichtlich einer Cholecystolithiasis nicht zu beurteilen. Bei der Kontrolluntersuchung waren die Blutfette und das Enzym weiter erhöht: Chol. 278 mg/dl, Trigl. 218 mg/dl, alk.Phosphatase 238 U/l. Eine zusätzliche Diagnostik war bei dem auf Montage arbeitenden Patienten nicht mehr möglich. Es ist anzunehmen, daß bei dem Patienten eine alimentär bedingte Fettleber vorliegt.

Abbildung 8 zeigt das genaue Verteilungsmuster der Hepatitis-Virusmarker der Gruppe 3 in der Reihenfolge der Fallbeschreibungen.

anti-HAV	☒	☒	☒	☒	☒	☐	☒
HB _s -Ag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _s	☒	☒	☒	☒	☐	☒	☐
anti-HB _c	☒	☒	☒	☒	☐	☒	☐
HB _e -Ag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
anti-HB _e	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐
	a	b	c	d	e	f	g
	Patienten						

Abb. 8: Hepatitis-Serologie bei 7 Patienten der Gruppe 3.

Antikörper gegen das Hepatitis A-Virus weisen 6 Nachuntersuchte auf. Davon zeigen 4 Patienten gleichzeitig auch eine Antikörperbildung gegen das Hepatitis B-Virus. Ein weiterer Patient zeigt bei Hepatitis A-negativer Serologie eine vollständige Antikörperbildung gegen das Hepatitis B-Virus. Diese Befunde können so interpretiert werden, daß 1 Patient dieser Gruppe an Hepatitis B und 2 Patienten an Hepatitis A erkrankt waren, während 4 Patienten mit beiden Hepatitis-Viren Kontakt hatten. Zusätzliche non-A,non-B Hepatitis-Infektionen können nicht ausgeschlossen werden.

Nach Aufschlüsselung der Hepatitisschweregrade dieser Gruppe ergibt sich aus Tabelle 9, daß 3 Patienten eine leichte Hepatitis mit mittlerem Bilirubinanstieg hatten.

Einen Hepatitisschweregrad II mit mittlerem Bilirubinanstieg zeigten 3 Patienten, wovon 2 Patienten mit Prednisolon behandelt worden waren.

Ein 44-jähriger Patient dieser Gruppe war 1968 an einer sehr schweren Hepatitis mit starkem Bilirubinanstieg erkrankt. Er mußte intensivmedizinisch behandelt werden und erhielt über den Zeitraum von 2 Monaten mehr als 1000 mg Prednisolon.

Die serologische Untersuchung ergibt bei ihm sowohl Virusmarker der Hepatitis B als auch der Hepatitis A.

Gr. 3	HS I					HS II					HS III				
Σ 7	Σ 3	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.	Σ 3	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.	Σ 1	anikter.V.	mittl.Bil.	stark.Bil.	Prednisol.
♂ 5	♂ 2	-	2	-		♂ 2	-	2	-	1	♂ 1	-	-	1	1
♀ 2	♀ 1	-	1	-		♀ 1	-	1	-	1	♀				

Tabelle 9: Patienten der Gruppe 3 aufgeschlüsselt nach Hepatitisschweregrad (HS) I bis III mit dazugehörigem Bilirubinwert, sowie nach Therapieform und nach Geschlecht.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Hepatitis-Serologie kombiniert mit den Hepatitisschweregraden der entsprechenden Patienten. Demnach könnte die leichte Hepatitis eines Patienten eine Hepatitis B-Infektion gewesen sein. Zwei Patienten mit Hepatitis A zeigten je einen leichten und einen mittelschweren Verlauf. Bei 4 Patienten, die Virusmarker beider Hepatitiden aufweisen, ist eine nachträgliche Bestimmung der Art ihrer akuten Hepatitis nicht möglich.

	HA	HB	HA+ HB	NANB- H	
HS I	-	-	-		anikter.V.
	1	1	1		mittl.Bil.
	-	-	-		stark.Bil.
HS II	-		-		anikter.V.
	1		2		mittl.Bil.
	-		-		stark.Bil.
HS III			-		anikter.V.
			-		mittl.Bil.
			1		stark.Bil.

Tabelle 10: Zuordnung der Hepatitisschweregrade (HS) I bis III zu nachträglich bestimmten Hepatitisformen bei 7 Patienten der Gruppe 3. HA - Hepatitis A; HB - Hepatitis B; NANB-H - Hepatitis non-A,non-B.

Die relativ große Unsicherheit, die dieser retrospektiven Zuordnung des Schweregrades zur Hepatitisart anhaftet, wird am Beispiel einer 69-jährigen Patientin dieser Gruppe deutlich. Bei dieser Patientin ist der Antikörperbefund gegen das Hepatitis A-Virus positiv. Anamnestisch läßt sich bei ihr 3 Jahre nach der akuten Hepatitis ein frischer Schub einer chronischen Hepatitis eruieren. Da die Hepatitis A keine chronischen Verläufe zeigt, muß sie bei Hepatitis B-negativer Serologie an einer non-A,non-B Hepatitis erkrankt gewesen sein.

4.7 Fallgruppe 4

Die Gruppe 4 umfaßt drei Patienten (zwei Männer, eine Frau) mit einem chronischen Leberschaden, für den die ehemalige Virushepatitis mit hoher Wahrscheinlichkeit ätiologisch verantwortlich ist.

Zwei Patienten dieser Gruppe hatten eine mittelschwere Hepatitis mit mittlerem Bilirubinanstieg, die im Falle der Patientin in einer späteren Krankheitsphase mit 466 mg Prednisolon über 46 Tage behandelt worden war. Der dritte Patient war an einer schweren Hepatitis mit starkem Bilirubinanstieg erkrankt und war mit insgesamt 1008 mg Prednisolon über 51 Tage behandelt worden.

Nachfolgend werden diese drei Patienten vorgestellt.

a) Bei einer 38-jährigen Patientin liegt eine histologisch gesicherte chronisch persistierende Hepatitis vor. Die Patientin berichtete in der Anamnese, daß sie im Jahre 1967 im Anschluß an eine Briden-Ileusoperation an einer akuten Hepatitis erkrankt war. Diese durch eine Leberblindpunktion als mittelschwer eingestufte Hepatitis war zunächst ohne Nebenierenrinden-Steroide behandelt worden. Da die Patientin sich subjektiv schlecht fühlte und eine Normalisierung der Transaminasen nicht zu beobachten war, wurde sie 4 Monate später bei einem erneuten Klinikaufenthalt mit insgesamt 466 mg Prednisolon behandelt. Auch nach einem anschließenden Kuraufenthalt hatten sich die Transaminasen mit Maximalwerten bis 380 U/l für die SGPT nicht normalisiert.

Bei einer Kontrolluntersuchung im Jahre 1968 wurde histologisch eine mittelschwere bis schwere chronisch floride Hepatitis festgestellt. Eine beginnende Zirrhose konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. Wegen der Befundverschlechterung wurde mit einer Imuran-Behandlung begonnen.

Nach einem zweiten Kuraufenthalt im Jahre 1971 wurde die Patientin für 1,5 Jahre berentet. Danach nahm sie ihre Berufstätigkeit wieder auf.

Bei der Nachuntersuchung zeigte sich die schlanke Patientin in einem guten Allgemeinzustand bei persönlichem Wohlbefinden. Die körperliche Untersuchung erbrachte keine auffälligen Befunde. Leber und Milz waren nicht tastbar. Die Laborparameter waren im Sinne einer chronischen Lebererkrankung verändert: Fe 38,8 $\mu\text{mol/l}$, SGOT 30 U/l, SGPT 47 U/l, GGT 22 U/l, PCHE 2690 U/l, Elektrophorese: 49,7- 4,9- 11,4- 9,9- 23,8 rel.% bei 9,7 g/dl ges.Eiw., IgG 2260 mg/dl, IgM 46 mg/dl, BSG 12/30mm. Diese Werte bestätigten sich bei einer Kontrolle nach zwei Wochen. Die Untersuchung auf ANF, AMAK und SMA verlief negativ. Der Ammoniakspiegel lag im Normbereich. Das Leberszintigramm zeigte für einen chronischen bindegewebigen Parenchyumbau typische Veränderungen. Ösophagusvarizen konnten röntgenologisch ausgeschlossen werden. Eine Laparoskopie kam wegen zahlreicher abdomineller Voroperationen nicht in Betracht. Die durchgeführte Leberblindpunktion erbrachte den Befund einer chronisch persistierenden Hepatitis. Eine chronisch aktive Hepatitis konnte sicher ausgeschlossen werden.

Die Hepatitis-Serologie war bis auf den kontrollierten Nachweis von anti-HAV-Markern negativ. Bei der chronisch persistierenden Hepatitis der Patientin muß es sich also um den Typ non-A, non-B handeln. Aufgrund der Anamnese ist anzunehmen, daß diese akute non-A, non-B Hepatitis unmittelbar in eine chronische Verlaufsform übergegangen ist.

Da in der Anfangsphase der Erkrankung keine Steroide verabreicht worden sind, ist der protrahierte Verlauf der Hepatitis nicht durch eine Prednisolontherapie begünstigt worden. Die weitere Entwicklung der Krankheit ist möglicherweise durch die später einsetzende Prednisolontherapie negativ beeinflusst worden, da die Leberbiopsie nach einem Jahr eine Befundverschlechterung ergab.

b) Ein 72-jähriger Patient berichtete, daß bereits im Jahre 1966 bei ihm eine chronische Hepatitis diagnostiziert worden ist. Zwei Jahre zuvor war er im Anschluß an eine Gefäßoperation an einer schweren Hepatitis erkrankt gewesen. Er wurde mit insgesamt 1008 mg Prednisolon über 51 Tage behandelt. Im Jahre 1968 ist die Diagnose einer chronischen Hepatitis während eines stationären Aufenthalts in einer anderen Klinik bestätigt worden.

Bei der Nachuntersuchung zeigte sich der Patient, der sich nur langsam von einem 1980 erlittenen apoplektischen Insult erholte, in einem schlechten Allgemeinzustand. Er klagte über coxarthrotische Beschwerden in beiden Hüftgelenken. Zusätzlich litt er unter Durchblutungsstörungen im Stadium III nach Fontaine in beiden Beinen. Im Anschluß an einen Herzinfarkt im Jahre 1971 hatte sich eine Herzinsuffizienz entwickelt. Er gab weiter eine Fettunverträglichkeit sowie Widerwillen gegen alkoholische Getränke an.

Bei den Laborwerten waren die beschleunigte Blutkörperkensenkungsreaktion von 27/51 mm auffällig, die Thrombocytopenie von 97000 / μ l sowie die Elektrophorese mit den Werten: 50,7- 4,1- 13,3- 12,2- 19,5 rel.% bei 8,0 g/dl Gesamteiweiß.

Bei der Kontrolle nach zwei Wochen zeigten diese Laborparameter die Werte: BSG 14/38 mm, Thromb. 149000 / μ l, E.phor.: 52,7- 3,7- 12,7- 11,3- 19,3 rel.%. Die Untersuchung auf ANF war positiv bei negativen Befunden für AMAK und SMA. Röntgenologisch waren Oesophagusvarizen nicht nachzuweisen.

Wegen des schlechten Gesundheitszustandes des Patienten konnte eine weitere eingreifendere Diagnostik nicht durchgeführt werden.

Die Hepatitis-Serologie zeigte positive Befunde für anti-HB_s, anti-HB_c und anti-HAV Marker. Der Patient gab anamnestisch eine Gelbsucherkrankung im Krieg an, wahrscheinlich eine Hepatitis A-Infektion. Die Erkrankung im Jahre 1964 könnte

retrospektiv einer Hepatitis B-Infektion zugeordnet werden. Wegen der vorausgegangenen Gefäßoperation mit Transfusion von Blutkonserven muß aber auch an eine non-A, non-B Hepatitis gedacht werden.

Anhand der erhobenen Befunde ist eine chronische Hepatitis nicht auszuschließen. Wichtig erscheinen mir die anamnestischen Angaben des Patienten. In den zwei Jahren zwischen der akuten Hepatitiserkrankung und der Diagnosestellung einer chronischen Hepatitis litt der Patient nicht an einer weiteren Krankheit. Die Multimorbidität und vielfältige medikamentöse Behandlungsbedürftigkeit des Patienten, die als zusätzliche Lebernoxe gewertet werden kann, trat erst zu einem späteren Zeitpunkt auf. Ein direkter ätiologischer Zusammenhang zwischen der akuten und der chronischen Hepatitis kann deshalb angenommen werden. Bemerkt sei noch einmal die hochdosierte Steroid-Behandlung in der akuten Krankheitsphase.

c) Der dritte Patient ist nicht eindeutig dieser Gruppe zuzuordnen. Er stellt vielmehr einen Grenzfall zwischen Gruppe 3 und Gruppe 4 dar.

Bei dem 71-jährigen Patienten liegt eine histologisch gesicherte dekompensierte Leberzirrhose vor.

Der als Krankenpfleger tätige Mann war 1962 an einer mittelschweren Hepatitis erkrankt, die ihm als Berufskrankheit anerkannt worden ist. Prednisolon wurde damals nicht verabreicht. Mit noch pathologischen Leberwerten verließ der Patient auf eigenen Wunsch vorzeitig die Klinik. Bei diesem Krankenhausaufenthalt hatte sich auch erstmalig der Verdacht einer Cholelithiasis ergeben.

Im Jahre 1965 war eine chronische Hepatitis diagnostiziert worden. Wegen des Gallensteinleidens wurde im selben Jahr eine Cholecystektomie durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich dabei eine kleinhöckrige Zirrhose der Leber. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Gallenleiden und dem Leberleiden konnte

derzeit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Seit 1977 ist eine Dekompensation der Zirrhose mit portaler Hypertension zu beobachten.

Bei der Nachuntersuchung zeigte sich der Patient in einem sehr schlechten Allgemeinzustand und deutlich leistungsgemindert. Die Leber war nicht palpabel, die Milz eindeutig tastbar. Die Laborwerte entsprachen dem Befund eines chronischen Leberleidens: SGOT 30 U/l, SGPT 42 U/L, GGT 91 U/l, Bili. 1,6 mg/dl, Fe 34,6 μ mol/l, TPZ 62%, PCHE 100 U/l, Thromb. 52000 / μ l, Elektrophorese: 50,3- 4,4- 7,3- 11,0- 26,7 rel.% bei 7,4 g/dl Gesamteiweiß.

In der Hepatitis-Serologie waren die Befunde sowohl für das HB_s-Antigen, das bereits 1977 positiv bestimmt worden war, als auch für das HB_e-Antigen positiv. An Antikörpern waren das anti-HB_c und das anti-HAV positiv. Die HB_s-Antigenpersistenz könnte im Sinne eines Carrier-Status interpretiert werden. In Westeuropa zeigen 0,5% der Bevölkerung ein HB_s-Ag Trägertum. Diese Personen bieten aber weder klinische noch biochemische Hinweise auf eine Lebererkrankung. Die Tatsache, daß bei dem Patienten neben pathologischen Leberwerten zusätzlich das HB_e-Antigen positiv ist, spricht vielmehr für eine chronische Hepatitis mit potentieller Infektiosität.

Diese Überlegung steht nicht im Widerspruch zum histologischen Befund der Leberbiopsie aus dem Jahre 1977. Diese Untersuchung ergab eine fortschreitende, chronisch fibroplastische periportale und intralobuläre Entzündung mit Umbauerscheinungen und eine mäßig starke Parenchymverfettung.

Da durch die Laparoskopie und Biopsie im Jahre 1977 die Leberzirrhose bereits belegt ist, und bei weiteren Krankenhausaufenthalten in den Jahren 1979 und 1980 eine Befundänderung nicht festgestellt worden ist, war eine neuerliche Diagnostik bei diesem Patienten nicht indiziert.

Die Befunde der Hepatitis-Serologie in Zusammenhang mit der Anamnese lassen die Schlußfolgerung zu, daß es sich bei der Erkrankung 1962 um eine Hepatitis B gehandelt hat. Diese Infektion ist eine typische Berufskrankheit des Medizinalpersonals. Sie ist bei Angehörigen der Heil- und Pflegeberufe signifikant häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung /53/.

Im Jahre 1965 wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Leberleiden und dem Gallenleiden vermutet. Bei der jetzigen Konstellation der Virusmarker ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der ehemaligen Hepatitis und dem heutigen Leberschaden auch nicht sicher auszuschließen.

Möglicherweise ist die Leberzirrhose des Patienten die Folge einer Addition schädlicher Wirkungen im Rahmen eines Gallensteinleidens und einer Virushepatitis Typ B.

5 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

In zahlreichen Publikationen ist der Frage der posthepatitischen Leberschäden nachgegangen worden. Bei der Mehrzahl dieser Studien lag die Ersterkrankung an akuter Virushepatitis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nur Monate bis wenige Jahre zurück. In dieser Arbeit beträgt der Zeitraum zwischen Hepatitiserkrankung und Nachuntersuchung 12 bis 21 Jahre, im Mittel sind 16,2 Jahre vergangen.

In der Studie von Schneiderbaur und König /50/ lag die Ersterkrankung zum Teil fast 20 Jahre zurück. Die Autoren geben deshalb zu bedenken, daß die Gesamtaussage ihrer Arbeit über Verlauf und Folgekrankheiten der Virushepatitis durch eine Vielzahl von kaum erfaßbaren Einzelheiten beeinflusst und verändert wird. Bei diesem langen Zeitintervall zwischen Erkrankung und Nachuntersuchung muß der ursächliche Zusammenhang zwischen akuter Hepatitis und Spätfolgen an der Leber stets fraglich bleiben.

Bei kürzeren Zeitintervallen bleibt die Zahl der Einflußgrößen auf das Untersuchungsergebnis überschaubarer. Allerdings werden Spätfolgen, die erst nach einer Latenz von Jahrzehnten auftreten, nicht erfaßt.

Als beeinflussende Faktoren können Änderungen der Lebensgewohnheiten, insbesondere der Ess- und Trinkgewohnheiten genannt werden. Fehl- und Überernährung können zu nutritiven Leberschädigungen führen, ebenso vermehrter Alkoholgenuß. Das Auftreten anderer Erkrankungen sowie deren medikamentöse Behandlung können als weitere Einflußgrößen angeführt werden. Bei einer Vielzahl von Medikamenten ist eine lebertoxische Wirkung bekannt, die zum einen dosis- und zeitabhängig ist, zum anderen aber indirekt und nicht vorhersehbar ist. Auch der Kontakt mit Umweltgiften muß bedacht werden. Während der gewerbliche Kontakt mit chemischen Noxen durch eine sorgfältige Berufsanamnese festgestellt werden kann, ist der Einfluß von

Umweltgiften über eine Zeitspanne von 20 Jahren nur sehr schwer zu bewerten.

In dieser Arbeit wurden 39 Personen nachuntersucht. Die kleine Zahl des Kollektivs ist durch das lange Zeitintervall zwischen Ersterkrankung und Nachuntersuchung zu erklären.

Als die Studie durchgeführt wurde, befanden sich über 9% der ehemaligen Patienten bei einem Geburtsdatum vor 1900 rein rechnerisch in einem sehr hohen Lebensalter und wurden deshalb nicht angeschrieben. Über 50% der ehemaligen Hepatitiskranken konnten über die stattfindende Nachuntersuchung nicht informiert werden, da die Briefe mit der Einladung wegen Adressenänderung durch die Post nicht zugestellt werden konnten. Die Anzahl der für die Nachuntersuchung zur Verfügung stehenden Personen wird durch die Zeitspanne von maximal 21 Jahren sehr gemindert.

Die Zahl von 39 Patienten, die 7,3% der Gesamtmenge von 536 Hepatitisfällen entspricht, ist eine zu geringe Teilmenge, um die Untersuchungsergebnisse als statistisch gesichert werten zu können.

Wenn man in Erwägung zieht, daß besonders jene Personen zur Nachuntersuchung erschienen sind, die unter auf die Leber zu beziehenden Beschwerden leiden, die einen Leberschaden vermuten oder bei denen eine Lebererkrankung bereits diagnostiziert wurde, so ist diese Auswahl von Patienten nicht zufällig, sondern stellt eine selektierte Stichprobe dar. Diese Teilmenge ist für die Grundgesamtheit nicht unbedingt repräsentativ.

Das Lebensalter der 39 Nachuntersuchten liegt zwischen 29 und 79 Jahren. Die anamnestischen Angaben dieser Personen streuen zwischen subjektivem Wohlbefinden und vielfältigen Beschwerden bei Multimorbidität. Auch durch diese große interindividuelle Variabilität wird die Anwendbarkeit statistischer Methoden eingeschränkt.

Ein möglicher systematischer Fehler dieser Arbeit ist die Tatsache, daß Patienten mit leerer Anamnese, unauffälligen körperlichen Untersuchungsbefunden und regelrechten Laborparametern einer weiteren, invasiven Diagnostik nicht zugeführt wurden. Nach Seifert /51/ kann aber die Abheilung einer Virushepatitis ausschließlich mit Hilfe von Labortests und des Lebertastbefundes nicht mit Sicherheit erfaßt werden. Er fordert auch bei völliger Normalisierung der klinischen Kriterien eine bioptische Kontrolle. Fleischmann /17/ betont, daß serochemische Befunde bei der chronischen Hepatitis nur in maximal 85% positive Resultate erbringen. Nach Mitteilungen von Kalk /26/ konnten bei 2500 Leberbiopsien 26,5% der chronischen Hepatitiden und 15% der Zirrhosen nur bioptisch gesichert werden, da in diesen Fällen normale Leberfunktionsproben bestanden.

Durch die Nachuntersuchung konnten drei Personen ausfindig gemacht werden, deren Leberschaden mit hoher Wahrscheinlichkeit in ursächlichem Zusammenhang mit der akuten Hepatitis steht (Gruppe 4). Davon waren zwei Patienten mit Prednisolon behandelt worden. Dieses Untersuchungsergebnis bezüglich posthepatitischer Spätschäden ist aus den bereits genannten Gründen statistisch nicht ausreichend gesichert.

Bei 29 Patienten konnte eine Lebererkrankung nicht festgestellt werden (Gruppen 1+2). Sieben Patienten zeigen pathologische Befunde, die als Leberaffektion aufgefaßt werden können. Bei ihnen ist ätiologisch jedoch nicht allein die Virushepatitis zu nennen (Gruppe 3).

Die Auswertung der Hepatitis-Serologie zeigt, daß die prozentuale Verteilung der Virusmarker in den Gruppen 1+2 beziehungsweise in den Gruppen 3+4 ähnlich ist. Damit kann eine Sonderstellung von Patienten mit Leberbefunden gegenüber lebergesunden Patienten nicht festgestellt werden.

Bei den drei Patienten der Gruppe 4 handelt es sich um eine 38-jährige Patientin mit histologisch gesicherter chronisch persistierender Hepatitis, einen 72-jährigen Patienten, bei dem anamnestisch und klinisch eine chronische Hepatitis angenommen wird sowie um einen 71-jährigen Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose.

Sowohl Kühn /36/ als auch Wildhirt /61/ vertreten die Ansicht, daß chronische Verläufe der Hepatitis bei älteren Menschen häufiger auftreten. Die beiden männlichen Patienten hatten die akute Hepatitis in einem Lebensalter von 55 Jahren beziehungsweise 52 Jahren. Die Patientin, 24-jährig erkrankt, stützt diese Aussage nicht.

In der Arbeit von Mörl /40/ werden mehrere Gründe angeführt, die den Übergang der akuten in eine chronische Hepatitis verursachen können oder begünstigen. So werden autoimmunologische Mechanismen, Viruspersistenz und der alpha-1-Antitrypsin Mangel genannt. An exogenen Faktoren werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine frühzeitige körperliche Belastung, schwere Diätfehler, Alkoholismus und Medikamentenmißbrauch sowie vorbestehende Lebererkrankungen in Erwägung gezogen.

Der Einfluß der Kortikosteroid-Therapie auf den Verlauf der akuten Virushepatitis wird unterschiedlich bewertet. Singeisen und Mitarbeiter /57/ beurteilen in Übereinstimmung mit anderen Autoren /7,13,45,51,55/ die Steroidanwendung in der akuten Krankheitsphase der Hepatitis negativ. Sie belegen in ihrer Arbeit den direkten Übergang der akuten in eine chronische Hepatitis unter Steroidtherapie und erläutern die erschwerte Viruselimination unter immunsuppressiver Therapie. Norkrans et al./44/ und Lešničar /37/ hingegen glauben anhand ihrer Untersuchungen, daß die Kortikosteroid-Therapie nicht zu chronischen Verläufen prädisponiert.

Von den in dieser Arbeit nachuntersuchten 39 Patienten waren 12 Patienten mit Prednisolon behandelt worden, gegenüber 24 Patienten ohne Steroidtherapie. Von 3 Patienten war die Behandlungsweise nicht bestimmbar.

Die Prednisolon-Therapie war 2-mal bei einer leichten Hepatitis und 7-mal bei einer mittelschweren sowie 3-mal bei einer schweren Hepatitis zur Anwendung gekommen.

Die Voraussetzungen für die Durchführung einer Steroidtherapie, wie zum Beispiel protrahierter Verlauf der Erkrankung, Cholestase oder schlechter Allgemeinzustand des Patienten, stellen für sich genommen schon eine negative Auslese von Patienten dar. Die mit Prednisolon behandelten Patienten sind deshalb nur unter Vorbehalt mit den nicht-steroidbehandelten Patienten bezüglich Spätfolgen an der Leber vergleichbar.

In 7 Fällen mit Steroidgabe ließ sich durch die Nachuntersuchung kein Leberschaden nachweisen, ebenso in 19 Fällen ohne Steroidanwendung.

Bei 3 mit Prednisolon behandelten Patienten lassen sich für die festgestellte Leberaffektion andere Gründe als die Hepatitis anführen. Dies gilt auch für 4 Patienten ohne Prednisolonbehandlung.

Nur in 3 Fällen läßt sich ein Zusammenhang zwischen ehemaliger Hepatitis-erkrankung und chronischem Leberschaden herstellen, wobei 2 dieser Patienten mit Prednisolon behandelt worden sind.

Ein umfassender statistischer Vergleich der Behandlungsformen mit und ohne Steroidgaben bezüglich Leberspät Schäden ist in dieser Untersuchung nicht möglich. Der Grund liegt einerseits in der zahlenmäßig geringen Besetzung der Gruppen und einer nicht gegebenen Strukturgleichheit der Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Zusatz-erkrankungen.

Es wird deshalb eine Einzelfallbetrachtung vorgenommen, die insbesondere bei den drei Patienten der Gruppe 4 interessante Aspekte aufweist.

Bei dem Patienten mit der Leberzirrhose bestand zum Zeitpunkt der akuten Hepatitis B-Infektion der Verdacht einer Cholelithiasis, der später bestätigt wurde. Kühn /36/ betont in seiner Arbeit die ungünstige Wirkung von Begleiterkrankungen auf den Verlauf der Hepatitis. Auch Eisenburg et al. /14/ bewerten gleichzeitig bestehende, andere Erkrankungen als prognostisch ungünstig. Sie bezeichnen diese Begleiterkrankungen als Chronifizierungsfaktoren, die den Verlauf der Hepatitis nachteilig beeinflussen. Als weiterer Risikofaktor wird von den Autoren die zu frühe körperliche Aktivität genannt. Da in diesem Fall der Patient die Klinik vorzeitig verlassen hat, ist eine frühzeitige Belastung anzunehmen.

Das Auftreten einer Leberzirrhose in Zusammenhang mit einer Virushepatitis ist ein sicher nachgewiesenes Ereignis /31/. Brauner und Leupold /9/ berichten über zwei Frauen mit Leberzirrhose, die 3 und 16 Jahre nach einer Virushepatitis entstanden war. In beiden Fällen ging eine chronisch aktive Hepatitis voraus. Ewers et al. /15/ konnten bei einer Patientin die Entwicklung einer Zirrhose nach einer Serumhepatitis binnen weniger Monate beobachten. Die Häufigkeit der posthepatitischen Zirrhose streut bei den von diesen Autoren genannten Literaturstellen zwischen 0,1% und 33%.

Norkrans /44/ hatte in 1,1% seines Patientenguts den Übergang einer chronisch aktiven Hepatitis in eine Zirrhose im Anschluß an eine HB_s-Ag positive Hepatitis festgestellt. Platzer et al. /45/ berichten in ihrer Untersuchung über die Prognose der Hepatitis B von der Entstehung einer histologisch gesicherten Leberzirrhose bei Antigenpersistenz.

Rüger und Feckenstein /49/ geben an, daß ein chronischer HB_s-Antigen-Trägerstatus durch minimale histologische Veränderungen charakterisiert sein kann. Diese chronische Infektion kann aber auch über eine chronisch aktive Hepatitis zur Zirrhose führen. Dabei ist der kontinuierliche Nachweis von e-Antigen als prognostisch ungünstig anzusehen.

Der hier vorgestellte Patient weist eine entsprechende Konstellation der Virusmarker mit HB_s-Ag- und HB_e-Ag positiven Befunden auf und gibt in der Anamnese eine chronische Hepatitis an. Die Leberzirrhose kann deshalb als posthepatitische Zirrhose interpretiert werden, die über das Vorstadium einer chronischen Hepatitis bei Antigenpersistenz entstanden ist. Gegen eine sekundäre biliäre Zirrhose als Folge einer chronischen Obstruktion und Infektion der Gallengänge spricht das Fehlen einer eitrigen Cholangitis im histologischen Befund der Leberbiopsie.

Der Patient wurde in der akuten Krankheitsphase seiner mittelschweren Hepatitis nicht mit Prednisolon behandelt. Die Entstehung der Antigenpersistenz und die zeitlich schnelle Entwicklung zur Zirrhose binnen 3 Jahren ist nicht durch eine medikamentöse Immunsuppression beeinflusst worden. Als Risikofaktoren lassen sich lediglich eine Begleiterkrankung und eine möglicherweise zu frühe körperliche Aktivität anführen.

Bei der chronisch persistierenden Hepatitis der Patientin aus Gruppe 4 handelt es sich um den Typ non-A,non-B.

Nach Selmair et al. /53/ ist die Tendenz der non-A,non-B Hepatitis zur Chronizität stärker ausgeprägt als bei der Hepatitis B. Die Autoren vermuten als Grund die direkte Zytotoxizität der Erreger im Gegensatz zum nicht primär zytopathogenen Hepatitis B-Virus. Die chronischen Verläufe der NANB- Hepatitis sind nach Ansicht der Autoren häufig blande. Diese Aussage wird durch die bei der Patientin erhobenen Befunde gestützt.

Rüger et al. /49/ bestätigen, daß diese Hepatitisform sich sehr häufig zu einer chronisch persistierenden oder aktiven Hepatitis entwickelt. Rakela et al. /46/ berichten über 14 Fälle von CPH und 4 Fälle von CAH unter 45 Patienten mit NANB- Hepatitis. Müller et al. /43/ geben zu bedenken, daß der NANB-Hepatitis irrtümlicherweise auch toxische Leberschädigungen vom hepatitischen Reaktionstyp zugeordnet werden können, da sero-

logische Nachweismethoden der Hepatitis fehlen.

Bei der Befragung der Patientin ließ sich eine berufliche Exposition mit Lebernoxen oder eine medikamentöse Belastung der Leber zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung nicht feststellen.

Anhand ihrer Studie kommen die vorgenannten Autoren zu dem Ergebnis, daß in der Mehrzahl Erwachsene an der überwiegend parenteral übertragenen non-A,non-B Hepatitis erkranken. Auch bei dieser Patientin ist eine parenterale Infektion anzunehmen, da sie unmittelbar im Anschluß an eine Operation erkrankt war.

In der Untersuchung von Knodell et al. /29/ zeigen von 44 Patienten mit NANB-Hepatitis nach 6 Monaten noch 16 Patienten pathologische Leberwerte. Definitionsgemäß wird die Hepatitis nach mehr als 6 Monaten Dauer als chronisch bezeichnet /4/. Nach 12 bis 36 Monaten war noch bei 10 Patienten eine chronische Hepatitis feststellbar.

Die Auswertung der Krankenakte der hier vorgestellten Patientin zeigt, daß sich die Transaminasen nach 4 Monaten Krankheitsdauer noch nicht normalisiert hatten. Es lag also eine protrahiert verlaufende non-A,non-B Hepatitis vor. Erst zu diesem Zeitpunkt wurde mit einer Prednisolon-Therapie begonnen.

Möglicherweise war die Entwicklung zur Chronizität unabhängig von der Steroidtherapie durch die Zytotoxizität der Erreger bereits vorgezeichnet. Andererseits kann die Entstehung der chronischen Hepatitis durch die Prednisolon-Therapie sehr gefördert worden sein.

Retrospektiv ist nur sehr schwer zu beurteilen, ob die Befundverschlechterung nach einem Jahr durch die Prednisolon-Therapie verursacht worden ist.

Bei dem dritten Patienten der Gruppe 4 wird anhand der klinischen Befunde und der Anamnese eine chronische Hepatitis angenommen. Ein Biopsiebefund der Leber liegt nicht vor. Um welchen Hepatitis-Typ es sich handelt, ist nicht eindeutig bestimmbar. Der Patient weist Virusmarker der Hepatitis A und -B auf. Da er vor der akuten Erkrankung im Rahmen einer Gefäßoperation Bluttransfusionen erhielt, ist auch besonders eine non-A,non-B Hepatitis in Erwägung zu ziehen.

Rakela et al. /46/ berichten, daß in den USA 90% der Posttransfusionshepatitiden vom Typ non-A,non-B sind. Wie sehr diese Hepatitis-Form zur Chronizität neigt, wurde bereits ausgeführt.

Die Hepatitis A zeigt keine chronischen Verlaufsformen /23,30, 42,48,49,53/. Hingegen muß bei der Hepatitis B in circa 5% bis 10% mit einer chronischen Infektion gerechnet werden /23,49, 53/. Dabei sind verschiedene Verlaufsformen möglich, die sich nach Selmaier /53/ durch unterschiedliche Immunantworten auf die viralen Antigene erklären.

Eine normergische Immunantwort führt zur vollständigen Ausheilung der Hepatitis-Infektion, während die überschießende Immunantwort eine fulminante Hepatitis zur Folge hat. Eine chronisch persistierende oder aktive Hepatitis entsteht bei einer partiell gestörten Immunantwort. Individuell unterschiedliche, genetisch determinierte Reaktionslagen modifizieren die Immunantwort. Es ist auch eine Beeinflussung durch exogene Faktoren möglich. Hierzu gehört die Therapie mit Kortikosteroiden, deren immunsuppressive Wirkung im wesentlichen aus dem Hemmeffekt auf lymphocytäre Elemente besteht.

Der hier beschriebene Patient wurde hochdosiert mit Prednison behandelt, da die histologisch als schwer eingestufte akute Hepatitis mit einem starken Bilirubinanstieg verbunden war. Zwei Jahre später wurde eine chronische Hepatitis festgestellt. Diese Diagnose wurde zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt. Ein unmittelbarer Übergang der akuten in eine chronische Hepatitis ist nicht auszuschließen. Möglicherweise

hat die Prednisolon-Therapie zu dieser Entwicklung beigetragen.

Es stellt sich aber auch die Frage, ob eine schwere Hepatitis unabhängig von der Behandlungsform prognostisch gleichartig zu bewerten ist wie zum Beispiel eine mittelschwere Hepatitis. Lešničar et al. /37/ sind der Ansicht, daß die Häufigkeit und Art der Spätfolgen einer Hepatitis B-Infektion nicht aus dem Schweregrad der akuten Krankheitsphase abgeleitet werden können. Klima et al. /27/ weisen darauf hin, daß die cholestatischen Formen der akuten Hepatitis schwerer verlaufen und verzögert ausheilen.

6 Zusammenfassung

In den 60-iger Jahren wurde bei akuter Virushepatitis die Behandlung teilweise mit Kortikosteroiden durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Frage der posthepatitischen Spätschäden an der Leber insbesondere nach derart behandelten Hepatitiden nachgegangen werden.

In Literaturberichten wird die Kortikosteroid-Therapie der akuten Hepatitis kontrovers beurteilt. Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, daß diese Behandlung zu chronischen Verläufen prädisponiert.

Von 536 Patienten, die in den Jahren 1960-1969 auf der Infektionsabteilung des Klinikums Charlottenburg wegen einer akuten Hepatitis behandelt worden waren, konnten insgesamt 39 Patienten für eine Nachuntersuchung gewonnen werden. Der Zeitraum zwischen Erkrankung und Nachuntersuchung beträgt 12 bis 21 Jahre, im Mittel sind 16,2 Jahre vergangen.

An den Patienten wurden eine sorgfältige körperliche Untersuchung, umfassende Anamneseerhebung und ausführliche laborchemische Bluttests vorgenommen. Anhand alter Krankenakten wurden Schweregrad und Behandlungsform der ehemaligen Hepatitis bestimmt.

Eine Prednisolon-Therapie war bei 12 Patienten durchgeführt worden, darunter bei 3 Patienten mit einer schweren Hepatitis. Nach Auswertung der erhobenen Befunde wurden die nachuntersuchten Patienten den Gruppen 1 bis 4 zugeordnet.

Gruppe 4 umfaßt 3 Patienten mit einem chronischen Leberschaden, der ätiologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Virushepatitis bedingt ist. Kortikosteroide waren bei 2 dieser Patienten appliziert worden.

Bei einem Patienten dieser Gruppe mit histologisch gesicherter Leberzirrhose wurde der Verlauf der mittelschweren Hepatitis B möglicherweise durch die Begleiterkrankung an einer Cholecystolithiasis negativ beeinflusst. Eine immunsuppressive Therapie

war nicht durchgeführt worden.

Beim zweiten Patienten dieser Gruppe wird klinisch und anamnestisch eine chronische Hepatitis angenommen. Er war wegen einer schweren Hepatitis hochdosiert mit Prednisolon behandelt worden. Seinen Angaben zufolge war zwei Jahre später eine chronische Hepatitis diagnostiziert worden.

Im Falle einer Patientin mit histologisch gesicherter, chronisch persistierender Hepatitis handelt es sich um den Typ non-A, non-B. Vier Monate nach Krankheitsbeginn war die mittelschwere, protrahiert verlaufene Hepatitis mit Prednisolon behandelt worden. Der unmittelbare Übergang in Chronizität ist durch Krankenakten belegbar.

Bei 29 Nachuntersuchten konnten in bezug auf die Leber keine auffälligen Befunde erhoben werden (Gruppen 1+2). Bei 7 dieser Patienten war Prednisolon zur Anwendung gekommen, darunter bei einer Patientin mit schwerer Hepatitis.

Sieben Patienten aus Gruppe 3 weisen als Leberaffektion interpretierbare pathologische Befunde auf. Ätiologisch können jedoch andere Gründe als die Hepatitis angeführt werden. Aus dieser Gruppe waren 3 Patienten mit Prednisolon behandelt worden, in einem Fall wegen einer schweren Hepatitis.

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigt sich auch, daß die Beurteilung posthepatitischer Leberschäden nach einem sehr langen Zeitraum bis zu maximal 21 Jahren erschwert ist. Die Ursachen hierfür liegen in den im Laufe der Zeit veränderten Bewertungsmethoden der Hepatitis, in den stark überlagerten zufälligen Krankheits- und Lebensinflüssen auf die Patienten, aber auch in der geringen Zahl der Patienten, die für diese Nachuntersuchung zur Verfügung standen.

7 Literatur

- /1/ Alexander,M.; Infektionskrankheiten
 Raettig,H.: 2.Auflage, Thieme Verlag 1981
- /2/ Beckmann,K.: Probleme der chronischen Hepatitis
 Dt.med.Wschr. 78 (1953),1315
- /3/ Beyreder,J.: Ergebnisse der Cortisontherapie bei
 Hepatitis
 Wien.med.Wschr. 110 (1960),679
- /4/ Bianchi,L.: Chronische Hepatitis
 Schweiz.med.Wschr. 110,38 (1980),1361
- /5/ Blumberg,B.S.; A "new" antigen in leucemia sera
 Alter,H.J.; J.Am.med.Ass. 191 (1965),541
 Visnich,S.:
- /6/ Blumberg,B.S.; Hepatitis and leucemia.Their relation
 Sutnick,A.J.; to Australia antigen
 London,W.T.: Bull.NY Acad.Med. 44 (1968),1566
- /7/ Boller,R.; Das weitere Schicksal von Hepatitis-
 Partilla,H.: kranken - Therapie und Entlassungsbefund
 Med.Klin. 59,7 (1964),263
- /8/ Borner,K.: Normalbereiche von Laboratoriumsunter-
 suchungen. Universitätsklinikum Steg-
 litz, Stand Dezember 1977
- /9/ Brauner,R.; Ergebnisse einer 10-jährigen Hepatitis-
 Leupold,H.: Nachsorge
 Zeitschr.inn.Med. 32,7 (1977),153

- /10/ Dane,D.S.; Virus like particels in serum of pa-
Cameron,C.H.; tients with Australia-antigen asso-
Briggs,M.: ciated hepatitis
Lancet (1970/1),695
- /11/ Demling,L.: Die Therapie der akuten Hepatitis
Med.Klin. 23 (1958),1923
- /12/ Dölle,W.: Chronische Hepatitis und Leberzirrhose
als Folge der akuten Hepatitis
Monatskurse f.ärztl.Fortbildung
27,5 (1977),239
- /13/ Dudley,F.J.; Natural history of hepatitis-associa-
Scheuer,P.J.; ted antigen-positiv liver disease
Sherlock,S.: Lancet II (1972),1388
- /14/ Eisenburg,J.; Untersuchungen zum Krankheitsverlauf
Christoforis,A.: der akuten Virushepatitis
Fortschr.Med. 89/8 (1971),317
- /15/ Ewers,H.R.; Zur Frage der Spätschäden an der Leber
Fischer,J.; nach Hepatitis infectiosa
Brittinger,G.: Dt.med.Wschr. 95 (1970),2266
- /16/ Feinstone,S.M.; Hepatitis A: Detection by immune elec-
Kapikian,A.; tron microscopy of a virus-like anti-
Purcell,R.: gen associated with acute illness
Science 182 (1973),1026
- /17/ Fleischmann,M.: Katamnestische Untersuchungen zur
Hepatitis infektiösa
Med.Klin. 65 (1970),1208

- /18/ Gregory, P.B.: The Demise of Corticosteroid Therapy
for Acute Viral Hepatitis
Gastroenterology 80 (1981), 404
- /19/ Autorenkollektiv Systematik der chronischen Hepatitis
de Groote, J.; Dt.med.Wschr. 93 (1968), 2101
Desmet, V. et al.:
- /20/ Haug, H.: Die persistierende Hepatitis im Ver-
gleich mit anderen chronischen Verlaufs-
formen nach epidemischer Virushepatitis
Klin.Wschr. 46 (1968), 221
- /21/ Heilmeyer, L.; Zur Therapie der akuten Virushepatitis
Beck, K.; Mün.med.Wschr. 111, I (1969), 837
- /22/ Heilmeyer, L.; Erfahrungen mit der Cortisonbehandlung
Schmidt, F.; bei Virushepatitis
Kühn, H.A.; Dt.med.Wschr. 80 (1955), 992
- /23/ Hubert, E.; Virushepatitis. Interpretation serolo-
gischer und immunologischer Befunde
Blum, C.; extracta gastroenterologica Band 13
Girish N.Vyas: Heft 1 (1984), 19
- /24/ Autorenkollektiv Zwischenbericht über die kooperative
Kaboth, U.; DFG-Studie "Akute Virushepatitis"
Alexander, M. Verh.dt.Ges.Inn.Med. 82 (1976), 399
et al.:
- /25/ Kalk, H.: Die chronischen Verlaufsformen der
Hepatitis epidemica in Beziehung zu
ihren anatomischen Grundlagen
Dt.med.Wschr. 72 (1947), 308

- /26/ Kalk,H.: Leberfunktionsproben und bioptischer Befund
Gastroenterologica (Basel) 84 (1955),349
- /27/ Klima,R.; Zur gutachterlichen Beurteilung der
Rieder,H.: akuten Virushepatitis und ihrer Folge-
zustände
Wien.med.Wschr. 110 (1960),474
- /28/ Klima,R.; Ergebnisse fortlaufender Nachunter-
Rieder,H.: suchungen bei Hepatitiskranken
Wien.med.Wschr. 109 (1959),416
- /29/ Knodell,R.G.; Development of chronic liver disease
Conrad,M.E.; after acute Non-A,Non-B Post-Transfusion
Kamal,G.J.: Hepatitis
Gastroenterology 72 (1977),902
- /30/ Korb,G.: Die Virus-A-Hepatitis
Dt.med.Wschr. 109 (1984),110
- /31/ Krieg,D.; Epidemiologische Untersuchungen zum
Weigl,E.: Problem der posthepatitischen Leber-
zirrhose
Acta hepatosplenol. (1/1969),25
- /32/ Krugmann,S.: The new licensed hepatitis B vaccine
J.Amer.med.Ass. 247 (1982),2012
- /33/ Kuntz,E.; Toxische Leberschäden: hepatologische,
Gheorghin,Th.; arbeitsmedizinische und soziologische
Gros,H.; Probleme
May,B.; Gastroenterolog.Fortbildungstagung
Wildhirt,E.: Wetzlar 1979 documented

- /34/ Kühn,H.; Vergleichende Therapie der akuten
Baur,H.: Virushepatitis
Dt.med.Wschr. 85 (1960),1956
- /35/ Kühn,H.A.; Über Häufigkeit und prognostische
Hitzelberger,A.: Bedeutung posthepatitischer Beschwerden
und Leberfunktionsstörungen
Dt.med.Wschr. 77 (1952),1562
- /36/ Kühn,H.A.: Akute und chronische Hepatitiden im Alter
Vortrag, IV.Gastroenterolog. Kongress
der DDR, Leipzig 16.9.1971
- /37/ Lešničar,J.; Sequelae of Acute Viral Hepatitis Typ B
Ferluga,D.; Acta Hepato-Gastroenterol. 24 (1977),241
Lešničar,G.:
- /38/ Martini,G.A.; Was ist gesichert in der Therapie von
Strohmeyer,G.; Leberkranken
Dölle,W.: Der Internist 10 (1969),456
- /39/ Melnick,J.L.: Classification of hepatitis A virus as
enterovirus type 72 and of hepatitis B
virus as hepadnavirus type 1
Intervirology 18 (1982),105
- /40/ Mörl,M.: Folgeerkrankungen nach Hepatitis infec-
tiosa
Fortschr.Med. 93/2 (1975),49
- /41/ Müller,R.: Hepatitis-Propylaxe heute
Fortschr.Med. 101 (1983),1426

- /42/ Müller,R.; Willers,H.; Freise,J.; Höpken,W.: Wie häufig ist die chronische Hepatitis als Folge der akuten Virushepatitis A und der Hepatitis Non-A,Non-B ? Zeitschr.Gastroenterol.12/16(1978),760
- /43/ Müller,R.; Willers,H.; Knocke,K.W.; Sipos,S.: Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non-A,Non-B Dt.med.Wschr. 104 (1979),1471
- /44/ Norkrans,G.; Hermodsson,S.; Lundin,P.; Iwarson,S.: The Long-Term Outcome of Hepatitis B Infection 4/2 (1976),70
- /45/ Platzner,S.; Auhuber,I.; Geir,W.; Judmair,G.: Prognose der akuten Virushepatitis B Leber-Magen-Darm 8/2 (1978),83
- /46/ Rakela,J.; Redeker,A.G.: Chronic Liver Disease After Acute Non-A,Non-B Viral Hepatitis Gastroenterology 77/6 (1979),1200
- /47/ Redeker,A.G.: Viral hepatitis: clinical aspects Am.J.Med.Sci. 270 (1975),9
- /48/ Routenberg,J.A.; Dienstag,J.L.; Harrison,W.et al.: A foodborne epidemic of hepatitis A-virus infection among Navy recruits Gastroenterology 69 (1975),859
- /49/ Rüger,R.; Fleckenstein,B.: Impfung gegen Hepatitis, Gegenwart und Zukunft Fortschr.Med. 101/13 (1983),555

- /50/

Schneiderbauer, A.;
König, L.:

Über Verlauf und Folgekrankheiten
der Virushepatitis
Wien.med.Wschr. 11 (1970),184
- /51/

Seifert, E.:

Verlaufsbeobachtungen bei akuter
Virushepatitis
Wien.klin.Wschr. 78 (1966),736
- /52/

Seifert, E.;
Dittrich, H.:

Zur Entwicklungsdauer chronischer post-
hepatitischer Lebererkrankungen
Acta hepato-splenol. 14 (1967),341
- /53/

Selmair, H.;
Ohlen, J.;
Drescher, M.:

Sozialmedizinische Probleme akuter und
chronischer Virushepatitiden
Fortschr.Med. 100/14 (1982),631
- /54/

Selmair, H.;
Wildhirt, E.;
Junge, U.:

Nachuntersuchungen über die Prognose
der Virushepatitis
Med.Klin. 64/3 (1969),103
- /55/

Sherlock, S.:

Predicting Progression of acute Type-
B Hepatitis to Chronicity
Lancet II (1976),354
- /56/

Siede, W.;
Klamp, A.:

Die Behandlung der Virus-Hepatitis mit
Corticoid-Derivaten
Dt.med.Wschr. 85 (1960),333
- /57/

Singeisen, M.;
Stadler, G.A.;
Bianchi, L.;
Gudat, F.;
Schmidt, M.:

Immunologische Aspekte der mit Cortico-
steroiden behandelten akuten Virus-
hepatitis
Schweiz.med.Wschr. 107 (1977),1762

- | | | |
|------|---|---|
| /58/ | Stutz,R.;
Blum,A.L.;
Haemmerli,U.P.;
Schmidt,P.;
Schmidt,M.: | A fortuitously controlled study of
steroid therapy in acute viral hepa-
titis
Am.J.Med. 47 (1969),93 |
| /59/ | Volmer,J.et al.: | Die chronisch persistierende Hepatitis
Zeitschr.Gastroenterolog. 1/17(1979),38 |
| /60/ | Ware,A.J.;
Cuthbert,J.A.;
Shorey,J.;
Gurian,L.E.;
Eigenbrodt,E.H.
Combes,B.: | A Prospective Trial of Steroid Therapy
in Severe Viral Hepatitis
Gastroenterology 80 (1981),219 |
| /61/ | Wildhirt,E.: | Zur Frage der persistierenden Hepatitis
In: Begemann,H.; Kühn,H.A.; Mancke,R.:
Akute und chronische Lebererkrankungen
Stuttgart 1966 |
| /62/ | Zimmermann,G. | Vergleichende Untersuchungen bei schwe-
ren und mittelschweren akuten Virus-
hepatitiden mit und ohne Prednisolon-
behandlung
Inaugural-Dissertation FU Berlin 1966 |

Anhang

- A I Einladung zur Nachuntersuchung
- A II Anamnesebogen
- A III Untersuchungsbogen

Universitätsklinikum Charlottenburg (FB 3)

Medizinische Klinik und Poliklinik (WE 03)

Abteilung für Innere Medizin mit
Schwerpunkt Infektionskrankheiten
Leiterin: Prof. Dr. med. Alexander

Universitätsklinikum Charlottenburg, Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19

Geschäftszeichen:
(bitte immer angeben)

Bearbeiter:

Tel.-Durchwahl: (030) 30 36

App.

Intern: (992) 92

Datum: 14.9.1981

Sehr geehrte

Im Jahre 19... sind Sie wegen einer akuten Leberentzündung im
Klinikum Westend der Freien Universität Berlin behandelt worden.
Diese Krankheit kann Spätfolgen haben.

Wir laden Sie nun ein, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen.
Es soll festgestellt werden, ob die Erkrankung Schäden an Ihrer
Leber hinterlassen hat. Die erhobenen Befunde werden Ihrem
Hausarzt auf Wunsch gerne mitgeteilt.

Die Nachuntersuchung, bestehend aus einer körperlichen Unter-
suchung und einer Blutabnahme, erfolgt

freitags ab 8.00 Uhr oder donnerstags ab 13.00 Uhr
in der Leberambulanz Haus 14, II. Stock, Zimmer 223.

Zur Blutabnahme kommen Sie bitte nüchtern.

Bitte setzen Sie sich bald mit uns in Verbindung. Sie können
Montag bis Freitag zwischen 10.00 und 12.00 Uhr unter der
Telefon-Nr. 3035 446 in der Leberambulanz anrufen und einen
Termin verabreden.

Mit freundlichem Gruß

*Alexander*Prof. Dr. Alexander
Leiterin der Abteilung

Anamnese

Name: Datum:
geb.:
Familienstand: Kinder:
Beruf: Auslandsaufenthalte:
Adresse:

Krankheiten:

Operationen: Bluttransfusionen:
Unfälle, Vergiftungen:

regelmäßig eingenommene Medikamente:
sonstige Medikamente:

Größe: Gewicht: Sport:
Leistungsfähigkeit:
Schlaf:
Appetit: Durst:
Übelkeit: Brechreiz:
Völlegefühl: Fettunverträglichkeit:
Genußmittel:

Kaffee:
Nikotin:
Alkohol:
Widerwille gegen Alkohol und Nikotin:

Fieber:
Schmerzen: Oberbauchbeschwerden:
Gelenk- und Muskelbeschwerden:
Juckreiz:

Blutungsneigung: Hämatome:
morgendliches Nasenbluten:

Stuhlgang: Häufigkeit:
Farbe:
Beimengungen:

Miktion: Nykturie:
Pollakisurie:
Farbe:

Genitalfunktion: Menstruation:

Körperliche Untersuchung

Name:

Datum:

Allgemeinzustand:

Ernährungszustand:

Haut:

Turgor:
Farbe:
Ikterus:
Pigmentierungen:
Exantheme:
Purpura:
Teleangiectasien:
Sternnaevus:
Palmarerythem:
Nägel:
Behaarung:

Kopf und Hals:

Lymphknoten:
Halsvenenstau:
Lippen:
Zunge:
Foetor:
Skleren:

Thorax:

Cor:

Puls:

Pulmo:

Gefäßzeichnung:
Gynäkomastie:

Blutdruck:

re:

li:

Abdomen:

Bauchdecke:
Lebergrenzen:
Oberfläche:
Konsistenz:
Rand:
Druckschmerz:
Milz:
Gefäßzeichnung:
Aszites:
Meteorismus:

Gefäßstatus:

Neurologischer Status:

Besonderes:

Zu besonderem Dank bin ich Frau Professor Dr. M. Alexander für die interessante Aufgabenstellung sowie für Anregungen und Kritik bei der praktischen Durchführung und Abfassung der Arbeit verpflichtet.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen der Station 14 (Ambulanz) im Klinikum Charlottenburg für die freundliche Unterstützung bei den klinischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Name: Dagmar Lebend
Geburtstag: 20. Februar 1955
und -ort: Berlin

Schulbildung:
61 - 67 Evangelische Schule Charlottenburg
67 - 73 Freiherr-vom-Stein Oberschule

Lehrberuf:
74 - 77 Krankenpflegeausbildung in der Schwestern-
schaft des Ev.Diakonievereins, Martin-
Luther-Krankenhaus Berlin

Berufspraxis:
77 - 78 Tätigkeit als Krankenschwester im
Jüdischen Krankenhaus Berlin sowie
78 - 81 während des Studiums im Martin-Luther-
Krankenhaus Berlin

Studium:
78 - 84 Studium der Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin
23.7.84 Erteilung der ärztlichen Approbation

Berufliche Tätigkeit:
seit Januar 85 Anstellung als Ärztin im Krankenhaus
Spandau, Berlin-22, I.Abteilung für
Geriatric (Leitung Frau Dr. Deffke)

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen